

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

**Marcha diagnóstica e terapêutica num
doente com índice de suspeita para TBMR
- a propósito de um caso clínico**

Sofia Costa e Silva

JULHO'2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Marcha diagnóstica e terapêutica num doente com índice de suspeita para TBMR - a propósito de um caso clínico

Sofia Costa e Silva

Orientado por:

Dr. Luís Caldeira

JULHO'2017

Resumo

A emergência de resistência aos fármacos usados no tratamento da tuberculose e, em particular, da tuberculose multirresistente (TBMR), tem revelado ser uma grande ameaça à efectividade do seu controlo. Em Portugal, a proporção de casos incidentes de TBMR situa-se dentro da mediana dos países da Europa Ocidental, constituindo aproximadamente 2% do total de casos. No entanto, o elevado número de casos de TBMR em prevalência no nosso país, os tempos muito prolongados de infecciosidade destes e a elevada expansão da resistência aos fármacos de 2ª linha, contribuem para se tornar um problema endémico. Assim, o controlo da tuberculose (TB) depende do diagnóstico precoce e consequentemente um início precoce de tratamento adequado de modo a reduzir as fontes de infecção e o risco de transmissão.

Abstract

The emergence of resistance to drugs used to treat tuberculosis, and in particular multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), has been a major threat to the effectiveness of its control. In Portugal, the proportion of incident cases of MDR-TB is within the median of Western European countries, accounting for approximately 2% of all cases. However, the high prevalence of MDR-TB in our country, its very long infectivity, and the high level of resistance to second-line drugs contribute to an endemic problem. Thus, tuberculosis (TB) control depends on early diagnosis and therefore early initiation of appropriate treatment in order to reduce sources of infection and the risk of transmission.

Palavras chave: Tuberculose; Tuberculose Multiresistente; Vírus da Imunodeficiência Humana; *Mycobacterium tuberculosis*.

O Trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML

Abreviaturas

BAAR – Bacilo álcool-ácido resistente

BFC - Broncofibroscopia

DGS – Direcção Geral da Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DOTS – Tratamento directamente observado de curta duração

ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay

HEPA - High Efficiency Particulate Arrestance

HREZ - *isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida*

IFN- γ – Interferão gama

IMC – imunidade celular

LBA – Lavado Broncoalveolar

Mtb - *Mycobacterium tuberculosis*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PCR – Reacção em cadeia da polimerase

PPj - Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

RNA – Ácido ribonucleico

RX-tórax –Teleradiografia do tórax

Secreção Inapropriada de Hormona Anti Diurética - SIADH

SU – Serviço de Urgência

TAANs- Testes de amplificação do ácido nucleico

TCAR - Tomografia Computorizada de Alta Resolução

TB – Tuberculose

TBEP – Tuberculose Extra pulmonar

TBMR- Tuberculose Multiresistente

TB-RR- Tuberculose Resistente à Rifampicina

TB-XDR – Tuberculose extensivamente resistente

TC- AP - TAC toraco-abdomino-pélvica

TSA – Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

Índice

Introdução	7
Parte I – Caso Clínico	8
Parte II – Discussão.....	12
Parte III – Tuberculose.....	17
Perspectiva histórica.....	17
Etiologia	18
Epidemiologia	19
Fisiopatologia.....	21
Definição de caso	23
Parte III - Tuberculose Multirresistente e Tuberculose extensamente resistente	28
Definição.....	28
Factores de Risco	29
Epidemiologia da TBMR em Portugal.....	30
Diagnóstico	32
Tratamento	39
Tratamentos padronizados.....	40
Prevenção	45
Agradecimentos.....	46
Anexos.....	47
Bibliografia	54

Introdução

O presente trabalho foi elaborado com a finalidade de ser avaliado como trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

A pertinência em abordar este tema prende-se com diversos factores. Por um lado temos o facto de, décadas após a cura para a Tuberculose (TB) se considerar maioritariamente generalizada, nos depararmos cada vez mais com *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb) resistente aos fármacos condicionando 1,4 milhões de mortes em 2015¹. A TB afirma-se, assim, como uma das 10 maiores causas de morte mundial, sendo um problema global de saúde pública desafiante, até porque se estima que, aproximadamente, um terço da população mundial esteja infectada, apesar de a maioria não apresentar sintomas da doença.

A actualidade do tema, bem como a quantidade de dados e estudos que surgem constantemente, revelaram-se como factores importantes na sua escolha. Populações desfavorecidas, como os desnutridos, sem-abrigo, aqueles que vivem em habitações superlotadas e precárias, bem como em indivíduos VIH-positivos, contribuem de forma importante para o fenómeno de resistência aos fármacos e para a disseminação da doença².

Desta forma, práticas de controlo adequadas, de factores de risco, diagnóstico atempado, inovação farmacológica e de técnicas de diagnóstico bem como estudo epidemiológico, poderiam contribuir para a eliminação da TB como problema de saúde pública em 2050, um dos objectivos da Organização Mundial de Saúde (OMS).

As proporções e tendências do fenómeno da resistência aos fármacos anti-TB têm sido identificadas e acompanhadas através de campanhas como: “End TB Strategy” e inquéritos de resistência a fármacos promovidos pela OMS/União Internacional Contra a TB e Doenças Pulmonares. Os resultados evidenciam a complexidade do seu tratamento³.

Com este trabalho pretendo debruçar-me sobre a complexidade de decisões terapêuticas na abordagem a um doente com factores de risco importantes (VIH e imigração de Cabo Verde para Portugal) com suspeita de TBMR.

Parte I – Caso Clínico

A seguinte história clínica relata um caso clínico ocorrido no Serviço de Urgência (SU) do Hospital Fernando Fonseca a 3 de Fevereiro de 2015 com respectivo internamento e transferência para o Hospital Santa Maria – unidade de infecciologia, a 20 do mesmo mês, tendo a mesma sido efectuada através da obtenção do relatório completo do episódio de urgência, diários clínicos do internamento (médicos e de enfermagem) e respectiva nota de alta.

MSCV, sexo masculino, 60 anos, raça negra, natural de Cabo Verde e residente na Amadora, com antecedentes de hipertensão arterial essencial e alcoolismo. Recorrera ao SU do Hospital Fernando Fonseca a 3 de Fevereiro de 2015 por quadro de tosse seca com evolução de um mês, febre vespertina, astenia, sudação nocturna e perda de peso não quantificada, não intencional. Negara hábitos toxifílicos, contactos de risco para VIH e contactos com pessoas infectadas com TB. Negara ainda doenças conhecidas e viagens recentes. Foi referido um episódio prévio (8/01) de ida ao SU por quadro de mal-estar generalizado e tosse não produtiva.

Em relação a antecedentes pessoais, o doente tinha hipertensão arterial (desconhecendo-se a data de início) e hábitos alcoólicos moderados a intensos em abstinência há 3 meses, medicado com olmesartan medoxomilo + amlodipina 20mg + 5mg e um fitoteráutico hepatoprotetor constituído por *Silybum marianum* 40mg. Residia em Portugal há cerca de 40 anos sendo natural de Cabo Verde. Possuía a 1ª classe de escolaridade, não sabia ler nem escrever, era trabalhador civil (trabalhos temporários) e coabitava com a esposa e com o filho de 18 anos, tendo visitas regulares da irmã. Negava alergias alimentares ou medicamentosas.

Relativamente ao exame objectivo na admissão, o doente estava vígil, colaborante e aparentemente orientado. O exame neurológico sumário era normal. De salientar os valores de tensão arterial de 151mmHg/100 mmHg, a taquicardia, com frequência cardíaca de 111 batimentos por minuto e temperatura axilar 37,8°C. Estava eupneico em repouso, com 18 ciclos por minuto, sem sinais de dificuldade respiratória, com uma saturação de oxigénio de 97% em ar ambiente. Não há registo de ter sido efectuada uma gasimetria. À auscultação pulmonar o murmúrio vesicular estava globalmente diminuído, simétrico, rude bilateralmente. Em relação à auscultação cardíaca, S1 e S2 rítmicos, normofonéticos, sem extrassons ou sopros. Abdómen com

ruídos hidroaéreos presentes, sem timpanismo. Sem reacção ou defesa peritoneal. Membros inferiores sem sinais de edema e de trombose venosa profunda.

Do ponto de vista analítico, apenas a valorizar a hiponatrémia, com valores de sódio de 126 mEq/L, sem leucocitose ou neutrofilia, proteína C reactiva 5,48 mg/L e a ureia de 39mg/dL com creatinina de 0,92 mg/dL. Tendo em conta a taquicardia, foi pedido electrocardiograma que se revelou sem alterações, assumida resposta ao aumento temperatura corporal, até porque revertera nos dias seguintes. As hipóteses diagnósticas formuladas foram de TB dada a duração do quadro, com tosse seca, febre, suores nocturnos e perda de peso. Porém, foi investigada a possibilidade de pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Foi, então, iniciado o estudo e pedida a Telerradiografia do tórax (Rx-tórax) que mostrou *“Hipotransparências nodulares dispersas em ambos os campos pulmonares em padrão miliar”* (sem acesso ao exame, apenas ao relatório). O doente foi então admitido no serviço de observação, ficando em isolamento no Hospital Fernando Fonseca, onde foi pedido, de imediato, exame directo e cultura de secreções brônquicas, bem como serologia para VIH, VHB, VHC e VDRL. A serologia para VIH1 foi positiva, com CD4+ 20 células/uL, RNA VIH1 4363125 cópias/mL, restantes serologias negativas.

Ao terceiro dia de internamento, face à suspeita de PAC, foi decidido iniciar-se empiricamente amoxicilina/ácido clavulânico + claritromicina. Foi também, agendada broncofibroscopia (BFC) dada a inexistência de expectoração para colheita.

Ao quarto dia de internamento, face à hipótese de TB é pedida TAC-toracoabdominopélvica (TC-AP) com contraste, que permitiu evidenciar *“alterações da permeabilidade do parênquima pulmonar pela presença de inúmeros micronódulos e nódulos dispersos em ambos os campos pulmonares, alguns quase confluentes em particular nos lobos superiores. Coexistem algumas imagens de consolidação heterogéneas de limites mal definidos com broncograma aéreo no pulmão direito, o maior no lobo superior, admitindo-se incipiente espessamento do interstício interlobular nas regiões apicais, mais evidente à direita. Algumas adenomegalias mediastínicas e hilares mal definidas, observando-se também envolvimento adenopático supraclavicular e axilar bilateral, medindo as maiores cerca de 20/25mm. Algumas destas adenopatias apresentam sinais de liquefacção. As alterações descritas poderão traduzir processo inflamatório específico – tuberculose pulmonar miliar. Pequeno derrame pericárdico. Discreta cardiomegalia. Da avaliação abdominal e pélvica,*

salienta-se presença de moderada hepatomegalia com calcificações grosseiras provavelmente residuais. Esplenomegalia discreta com estrutura difusamente heterogénea pela presença de inúmeras lesões nodulares hipodensas, provavelmente de natureza infecciosa a valorizar no presente contexto clínico. Pâncreas globoso sem aparentes alterações. Glândulas supra-renais e rins sem alterações valorizáveis. Bexiga sem alterações a assinalar. Próstata globosa. Envolvimento adenopático das cadeias abdominais superiores, lombo-aórticas e íleo-pélvicas e inguinais. As de maiores dimensões no território do tronco celíaco e hilares esplénicas medem cerca de 22/26 mm. A maior lombo-aórtica mede cerca de 25 mm. As ilíacas e inguinais são de menores dimensões, medindo as de maiores dimensões cerca de 16/18 mm, algumas igualmente com sinais de liquefacção central. Aparente espessamento discreto da parede gástrica, sem evidência de espessamentos parietais valorizáveis das ansas intestinais opacificadas pelo produto de contraste. Ascite de pequeno volume em todos os recessos peritoneais e densificação difusa de partes moles da parede toraco-abdomino-pélvica.” Urina II (sem alterações) e hemocultura (sem registo).

Pelo sétimo dia de internamento, parou-se a antibioterapia em curso e iniciou-se terapêutica anti-tuberculosa com *isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida* (HREZ). *O resultado do lavado bronco alveolar revelou negatividade no exame directo das 3 amostras colhidas.*

Pelo nono dia de internamento, repetiu-se Rx tórax que evidenciou “*padrão miliar, com cisurite no 1/3 médio à direita, com alargamento do mediastino superior com agravamento radiológico franco*”. Achados semelhantes foram encontrados na TC-AP.

Ao décimo primeiro dia de internamento, quinto de terapêutica HREZ, realizou uma BFC que revelou “*lesão infiltrativa a nível da carina*”, que foi biopsada, sendo a anatomia patológica compatível com presença de granulomas com necrose de caseificação central. A presença de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR) foi positiva no lavado bronco alveolar (LBA) e secreções.

Foi transferido para o Hospital Santa Maria no dia 20 de Fevereiro, no décimo oitavo dia de HREZ.

No primeiro dia de internamento foi realizado exame directo – coloração Ziehl-Neelsen que evidenciou “*alguns BAAR*”. Foi ainda efectuado exame de detecção molecular de Mtb *complex* na expectoração que se revelou “*positiva para o complexo Mtb.*” Na detecção molecular de resistências de Mtb foi “*detectada possível mutação no gene “rpoB”(rifampicina) e resistência detectada no gene inhA (isoniazida).*” Pelo que, se decidiu associar levofloxacina ao esquema antibacilar, enquanto se aguardava pelo teste de sensibilidade de antibióticos (TSA).

No dia 9 de Março, um mês após primeiro internamento, confirmou-se, pelo TSA, tratar-se de um Mtb, sensível apenas ao etambutol (dos fármacos de primeira linha), pelo que se decidiu suspender a restante terapêutica de 1ª linha, ficando, então, o doente medicado com cicloserina, linezolid, levofloxacina e etambutol.

Em relação à evolução do quadro, este cursou com algumas intercorrências. Verificou-se herpes genital tratado com *aciclovir* e lesão cutânea de sarcoma de Kaposi no membro inferior confirmada em biópsia.

(O doente acabou por falecer meses mais tarde, no Hospital Pulido Valente, não sendo obtidos dados sobre o óbito. Para o propósito desta dissertação foram omitidos dias de internamento bem como dados não correlacionáveis.)

Parte II – Discussão

Estamos perante um caso clínico com suspeita de TB desde a admissão, tendo em conta o quadro clínico arrastado com perda de peso, os dados epidemiológicos (proveniência de um país com elevada prevalência de TB, residência em zona periférica de Lisboa, os antecedentes de alcoolismo) e radiografia do tórax sugestivas de TB miliar.

No caso vertente, tendo em conta a seropositividade da serologia para VIH, seria premente considerar também a possibilidade de se tratar de pneumonia intersticial associada a *Pneumocystis jiroveci* (PPj). No entanto, face à inexistência de sinais de insuficiência respiratória (que a gasimetria poderia ter indicado), bem como de negatividade no LBA, esta hipótese perde relevo. De referir que, o diagnóstico presuntivo de PPj fundamenta-se na presença de sintomatologia respiratória, febre e radiografia do tórax anormal, sendo a hipoxemia e o valor aumentado da desidrogenase láctica, as anomalias laboratoriais mais frequentes. Porém, o diagnóstico definitivo assenta na detecção de *Pneumocystis* em amostras de secreções respiratórias que, neste caso, na pesquisa foi negativa⁴⁻⁶. Nos infectados por VIH são referidos, como factores de risco para o desenvolvimento de PPj, a imunossupressão avançada (contagem de linfócitos TCD4+ <200 células/mm³), episódios prévios/recorrentes de PPj e outras infecções oportunistas, e o desenvolvimento de PPj parece estar associado a virémia detectável⁶⁻⁸.

Havia ainda a hipótese de se considerar uma PAC, dado que esta pode cursar com tosse seca, sudorese, taquicardia e apresentar-se de uma forma indolente. Recorrendo à escala CURBS-65, estamos na presença de um doente com pontuação 1 (apenas com ureia > 20 mg/dL - 39mg/dL) e por isso, poderia ser tratado em ambulatório. No entanto, o potencial para imunodepressão face à evidência de infecção por VIH, bem como a necessidade de estudo de diagnósticos diferenciais mais prováveis como TB, exigiram o internamento do doente em isolamento. Em relação à escolha dos antibióticos, para doentes com comorbilidades, a Direcção Geral da Saúde (DGS) recomenda, como primeira linha de tratamento antibiótico para a PAC, *Amoxicilina* 1gr 8/8h associada a uma das três seguintes: *Azitromicina* 500mg por dia ou *Claritromicina* 500mg 12/12 horas ou *Doxiciclina* 200 mg dose inicial depois 100 mg 12/12 horas⁹. As características clínicas e os achados radiográficos do tórax não são suficientemente específicos para determinar a etiologia e influenciar as decisões de

tratamento. Assim, a coloração Gram de secreções respiratórias poderia ser útil para direccionar a escolha da terapia inicial¹⁰. No entanto, com a evidência já existente de TB miliar no Rx- tórax e imunossupressão com CD4+ 20 células/uL, a hipótese de PAC torna-se menos provável.

Relativamente à hiponatremia euvolémica, identificada à admissão, constitui um dado relevante, que deve fazer pensar em síndrome de secreção inapropriada de hormona anti diurética (SIADH) no contexto de TB ou de VIH. No entanto, infecções do sistema nervoso pulmonar e central (como neurosífilis ou toxoplasmose)^{11,12} e insuficiência adrenal, que é uma causa menos comum, também deveriam ser pensadas, bem como hipotiroidismo leve e moderado. A TB pode induzir hiponatremia através de vários mecanismos relacionados com a invasão local às glândulas supra-renais^{13,14}, invasão local ao hipotálamo ou glândula pituitária^{15,16}, meningite tuberculosa¹⁷ e secreção inadequada de vasopressina via infecção pulmonar¹⁸. Existem muitos relatos de SIADH associados à TB pulmonar, miliar e relacionada ao sistema nervoso central. Mais de 60% dos pacientes com meningite tuberculosa podem apresentar hiponatremia ou SIADH na primeira apresentação¹⁹. O SIADH deve ser considerado em todos os casos com hiponatremia com baixa condição de osmolalidade no soro, estado ácido-base normal, osmolalidade da urina acima de 100 mOsm / kg e concentração de sódio de urina acima de 40 meq / L²⁰.

Em termos de definição de caso, e como descrito adiante, estamos perante um *caso suspeito de TB* em que TC-AP ajudou a esclarecer o caso, apoiando a hipótese de TB, traduzindo uma possível disseminação hematogénica evidenciada por “*processos inflamatórios específicos típicos de tuberculose miliar*”. A referência a adenopatias poderá relacionar-se com linfadenite no contexto de VIH ou mesmo no contexto de TB. A linfadenite tuberculosa é a apresentação mais comum de TB extrapulmonar, que se caracteriza por edema não doloroso dos gânglios linfáticos, mais comum o cervical posterior e supraclavicular. É frequente em indivíduos seropositivos e <50% dos casos tem doença pulmonar associada²¹.

Em relação à localização, este exame apoiou a interpretação do caso como de *TB disseminada*, com tradução radiológica compatível com padrão miliar.

Quanto à avaliação de factores epidemiológicos e de risco, estamos perante um doente natural de Cabo Verde, que fez parte do grupo de países que representaram 58% no total de casos notificados de TB em 2015, apresentando uma taxa de incidência de TBMR de 5.2 por 100 000 habitantes, dados da OMS de 2016²².

Assim, uma hipótese será, de o doente ter tido no passado contacto com TB no seu país de origem, que se manteve latente até o estado de imunossupressão actual, dado que os bacilos podem persistir durante anos antes de reactivarem para produzir TB secundária (TB pós primária)²¹. No geral, estima-se que, até 10% das pessoas infectadas desenvolvam TB activa na sua vida, metade das quais durante os primeiros 18 meses após a infecção. O risco é muito mais alto entre pessoas com infecção por VIH, que era o caso deste doente. A idade é um determinante importante do risco de doença após infecção. Entre as pessoas infectadas a incidência de TB é mais alta entre o final da adolescência e o início da idade adulta. O risco aumenta nos mais velhos possivelmente por menos imunidade e mais comorbilidades²³.

Outro factor relevante é o local de residência do doente, nomeadamente no concelho de Amadora. Segundo o Plano Local de Saúde da Amadora 2014-2016, para os 175.136 habitantes, a incidência de TB foi de 41,8/100.000 e 45,4/100.000 habitantes nos anos de 2011 e 2012, respectivamente. Não havendo dados de 2016, porém a tendência apontada parece ser de ligeiro aumento da incidência²⁴.

Em termos absolutos, o factor de risco mais potente é claramente co-infecção VIH (que suprime a imunidade celular)²¹. Para além da naturalidade e local de residência como factores de risco, o doente não terá tido tratamentos para TB no passado, e o único dado relevante será a história de alcoolismo moderado, porém já em abstinência.

Como abordado no subcapítulo “Descrição de caso”, a TB disseminada e a ganglionar hilar em pacientes seropositivos estão associadas a valores de TCD4+ <100 cel/ uL, estando a maioria dos casos associados a valores de TCD4+ <200 cel/uL²⁵. Neste caso, estamos perante um imunodepressão considerável, dado que o doente apresentava TCD4+ <20 cel/uL.

Quanto à gravidade, trata-se de uma TB disseminada e, como tal, grave.

Ainda em relação à imunossupressão deste doente, é importante considerar que, a associação entre o VIH e a TBMR é complexa e multifacetada. Apesar de não se provar que a infecção por VIH aumente a taxa de aparecimento de mutações espontâneas que confirmam resistência à TB, a infecção por VIH pode desempenhar um papel no aumento do número de mutantes existentes, já que aumenta o número de indivíduos com TB activa. Assim, apesar da infecção por VIH não aumentar por si só a taxa de mutações que conferem resistência, tem a capacidade de aumentar o número de indivíduos que podem fazer selecção de estirpes resistentes ou que manifestem a doença

na sua forma resistente, já que está significativamente associada à TBMR, o que pode potencialmente acelerar a propagação e alcance da TB resistente²⁶. Uma meta-análise pretendeu evidenciar a possibilidade de associação entre VIH e a TBMR, utilizando os resultados de 24 estudos. Segundo os resultados da referida meta-análise, a probabilidade de um doente com VIH ser infectado com TBMR era 24% mais elevada que um indivíduo VIH negativo. O referido estudo mostrou ainda uma associação significativa entre a infecção por VIH e a TBMR primária (infecção primária com uma estirpe resistente). Pelo contrário, não foi encontrada associação significativa entre VIH e a TBMR adquirida²⁷.

Tendo em conta que este doente não tinha história de exposição prévia a tratamento para TB, factor que se associa a um risco particularmente elevado para multirresistência, estamos, provavelmente na presença de uma TBMR primária em doente imunodeprimido, ou de uma TB de reactivação, em que o bacilo adquirido anteriormente era já multirresistente. Em qualquer dos casos, o facto de não haver exposição prévia e de se tratar, aparentemente de um caso de resistência primária, ou seja, cromossómica, reforça o insucesso terapêutico com a terapêutica HREZ e faz ponderar a possibilidade de se realizar testes moleculares que pudessem avaliar a susceptibilidade da micobactéria mais precocemente.

Esta associação, apesar de obrigar à consideração da multirresistência, não é suficiente para a tomada de decisão de alargar o espectro de fármacos para TBMR numa primeira instância. Devendo sim, ser explorada com testes moleculares e balanceados os efeitos laterais tóxicos associados à terapêutica.

Neste sentido, resistências à *rifampicina* e à *isoniazida* poderiam ter sido identificadas e poderia ter-se suspenso estes dois medicamentos.

Uma vez que se confirmou a resistência a todos os fármacos menos ao etambutol, recomenda-se actualmente um regime com pelo menos cinco medicamentos eficazes contra a TB durante a fase intensiva, incluindo pirazinamida e quatro medicamentos de segunda linha de TB - um escolhido do grupo A (Fluoroquinolonas), um do grupo B (Injetáveis), e pelo menos dois do grupo C (Bacteriostáticos orais 2ª linha -recomendação condicional, certeza muito baixa na evidência)²⁸.

Outro aspecto relevante neste caso clínico será programar a introdução da terapia anti retroviral, já que, para casos de TB VIH-positivos, a OMS recomenda

terapia anti retroviral para todos os pacientes nas primeiras 8 semanas do início do tratamento da TB, mas é importante dar prioridade à estabilização do tratamento da TB.

Concluo então a marcha diagnóstica e terapêutica de um doente, HIV positivo, sem tratamentos no passado para TB e já com uma TBMR a todos os fármacos de 1ª linha excepto o etambutol, reforçando a importância de rever terapêutica adequada e realização de testes de susceptibilidade à mínima suspeita de multirresistência.

Parte III – Tuberculose

Perspectiva histórica

Achados arqueológicos comprovam que a TB era já uma realidade na Antiguidade. Mais tarde, durante a idade média, tornou proporções epidémicas na Europa. A denominação de *tísica*, de origem grega, foi criada por Hipócrates (460-370 a.C.), frequentemente considerado “pai da Medicina”, com o sentido de decair, consumir, definhar para descrever a doença debilitante mais tarde conhecida como TB.²⁹

Como marcos importantes na história da TB, mundialmente, identificamos o ano de 1882, em que ocorre a primeira descrição do bacilo da TB como microorganismo causador da TB por Robert Koch. Também ele desenvolveu os métodos microscópicos e de cultura para a detecção dos bacilos causadores da TB, actualmente ainda amplamente utilizados. Calmette e Guérin desenvolveram uma vacina eficaz para a TB no início do século XX. A descoberta de estreptomicina por Schatz e Waksman 1943 foi um grande triunfo. Quer Koch, como Waksman, receberam o Prémio Nobel pelo seu trabalho².

Em relação a Portugal, a vacinação pela BCG foi iniciada em 1928 e generalizou-se após o final da Segunda Grande Guerra. Em Lisboa, os doentes com TB eram, na sua maioria, internados no Hospital de Curry Cabral e, a partir da ala de TB médica do HCC, nasceu em 1953 o Serviço de Tisiologia.

No final do século XX registou-se em Portugal um agravamento do número de casos de TB relacionados com fenómenos de migração social, regresso do ultramar. A epidemia Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) contribuiu bastante para esse facto, sendo esta situação considerada uma emergência global em 1993. Desta combinação alarmante, surgiram as multirresistências realçando a ineficácia farmacológica uma vez mais.

Pelo seu estigma social e pelos seus efeitos na qualidade de vida, a TB continua, como sempre foi desde os primórdios da humanidade, a ser uma doença social e um grave e actual problema de Saúde Pública³⁰.

Etiologia

A TB é uma das doenças documentadas mais antigas que atinge o ser humano e é provável que, nos tempos da pré-história, tenha sido uma das maiores causas de morte da população. Esta doença é causada por *Mtb* podendo afectar os pulmões e outros órgãos envolventes (um terço dos casos)²¹.

Se for tratada adequadamente, a TB causada por espécies susceptíveis a fármacos é curável em 90% dos casos³¹. Se não for tratada, a doença pode ser fatal dentro de 5 anos em 50-60% dos casos. Em relação à TBMR e TBXR apresentam um pior prognóstico culminado em morte mais precoce que TBMR. Mesmo com tratamento as taxas de sucesso de MDR / XDR-TB variam entre 36% e 79%^{26,32}.

Mycobacterium tuberculosis é uma bactéria aeróbia delgada, em forma de bastonete, não formadora de esporos. As micobactérias, incluindo *Mtb*, são frequentemente neutras na coloração Gram. Entretanto, uma vez corados, os bacilos não podem ser descorados pelo álcool-ácido, característica que justifica a sua classificação como BAAR. Na parede celular das micobactérias os lípidos estão ligados a arabinolactanos e peptidoglicanos subjacentes resultando, esta estrutura, numa permeabilidade muito baixa dificultado o acesso da maioria dos antibióticos ao seu local de actuação intra-bacteriano.

Outra molécula na parede celular das micobactérias é o liporabinomanano, que se encontra envolvido na interacção de *Mtb* com o hospedeiro e facilita a sobrevivência deste no interior dos macrófagos. Algumas áreas de interesse relacionadas com esta molécula têm sido estudadas, nomeadamente no diagnóstico de TB através de análise de urina em doentes com coinfeção VIH-TB³³⁻³⁵. O mecanismo desta análise baseia-se no facto de a molécula liporabinomanano ser libertada de organismos micobacterianos metabolicamente activos ou degradados para o soro, com subsequente filtração pelos rins para a urina, onde pode ser detectada por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)³⁶.

Epidemiologia

Mais de 5,7 milhões de novos casos de TB foram notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2013. No final da década de 1980 e início da década de 1990 os números de casos notificados aumentaram nos países industrializados. Estes aumentos estão relacionados, em grande parte, com a imigração de países com alta incidência de TB, a disseminação da epidemia VIH, os problemas sociais como a pobreza urbana, falta de habitações e abuso de álcool e drogas, além do desmantelamento dos serviços de assistência à TB. No decorrer dos últimos anos, o número de casos notificados começou a declinar novamente ou a estabilizar nos países industrializados.

Dados recentes relativos à tendência global da doença indicam que, em 2013, a incidência de TB estabilizou ou declinou na maioria das regiões. Essa tendência começou no início dos anos 2000 e parece ter continuado, com um declínio médio anual de 2% globalmente³¹. Essa redução global é explicada em grande parte pela redução da incidência de TB na África Subsaariana onde as taxas aumentaram muito desde a década de 1980 como resultado da epidemia de VIH e da falta de capacidade dos sistemas de saúde em lidar com o problema de forma efectiva.

A OMS estima que 1,4 milhões de pessoas tenham morrido de TB em 2015, entre as quais 400 mil com VIH³⁷. Embora o número de mortes associadas à TB tenha caído 22% entre 2000 e 2015, esta doença infecciosa continua a ser uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo. Os seis países que se destacaram como tendo o maior número de casos incidentes em 2015 foram Índia, Indonésia, China, Nigéria, Paquistão e Sul de África (em conjunto, 60% do total mundial). Destes, China, Índia e a Indonésia representaram sozinhas 45% da incidência global de casos em 2015, (figura 1).

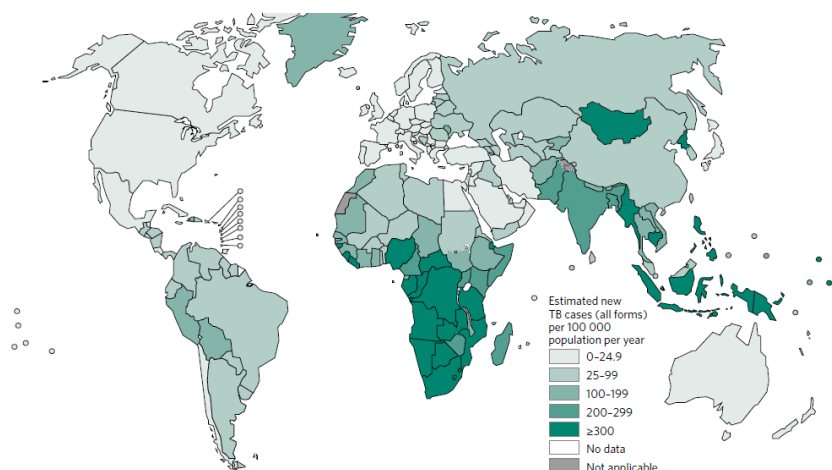


Figura 1 – Estimativa da incidência global de TB 2015 (WHO 2015)

Com base em dados recolhidos junto de 202 países e territórios, que representam mais de 99% da população mundial e dos casos globais de TB, o relatório da OMS conclui que, em 2015, terão surgido 10,4 milhões de novos casos da doença no mundo, dos quais 5,9 milhões (56%) entre homens, 3,5 milhões (34%) entre mulheres e um milhão entre crianças³⁷.

Em 2015, em 1,2 milhões de novos casos, 11% do total, eram pessoas que viviam com VIH. A proporção de casos de TB co-infectados com VIH foi mais elevada nos países da Região Africana da OMS, e excedeu 50% em partes da África do Sul, (figura 2).

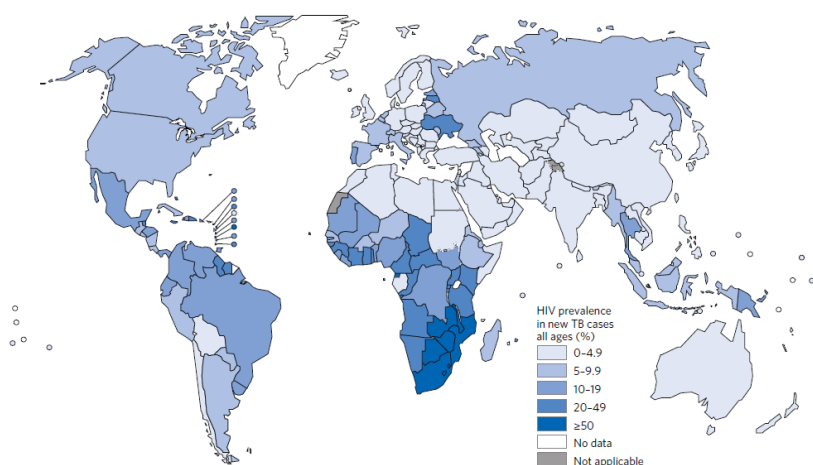


Figura 2 – Estimativa de prevalência de VIH em casos novos e de recaída em 2015 (WHO, 2015)

Fisiopatologia

A infecção por *Mtb* ocorre por via aérea, por aerossóis contendo bacilos que são dispersos no ambiente a partir de um doente portador de TB activa, sendo as gotículas contaminadas inaladas, entrando em contacto com os alvéolos pulmonares de um novo hospedeiro. Uma pessoa altamente infecciosa pode transmitir a doença a 10–15 pessoas num ano, correndo os membros do agregado familiar o maior risco de contágio³⁸.

É nos alvéolos pulmonares que o organismo será rapidamente fagocitado por macrófagos alveolares, que, na maioria dos casos, neutralizarão as micobactérias invasoras através da resposta imunitária inata³⁹.

A patogénese inicia-se então com a acumulação de macrófagos em locais de implantação e multiplicação bacteriológica que formam granulomas que contêm o bacilo⁴⁰. A aderência de micobactérias aos macrófagos, resulta, em parte, da ligação da parede celular bacteriana a uma variedade de moléculas de superfície celular do macrófago, como receptores do complemento, receptor de manose, receptor GFCy de imunoglobulina e receptoras de varredura tipo A³¹.

Se os bacilos resistirem a esta primeira linha de defesa, irão iniciar a sua replicação activa em macrófagos, difundindo-se para células vizinhas e multiplicando-se exponencialmente, sendo atingida em poucas semanas uma contagem bacteriana elevada. Durante estes primeiros passos da infecção, *Mtb* pode-se disseminar para outros órgãos, afectando outras células através do sistema linfático e por disseminação hematogénica e passando por um período de crescimento extenso dentro dos macrófagos imaturos não activados.

Aproximadamente 2 a 4 semanas após a infecção, ocorrem duas formas de resposta do hospedeiro ao *Mtb*, uma resposta da imunidade celular (IMC) de activação dos macrófagos e uma resposta de lesão tecidual. A resposta de IMC é mediada por células T e leva à activação de macrófagos competentes para digerir os bacilos da TB. A resposta de lesão tecidual resulta de uma reacção de hipersensibilidade do tipo tardio a vários antígenos bacilares, que destrói os macrófagos inactivados que contêm bacilos em multiplicação mas também provoca necrose caseosa dos tecidos acometidos. Embora ambas as respostas possam inibir o crescimento das micobactérias, é o equilíbrio entre as duas que determina as formas de TB que irão surgir subsequentemente.

Os granulomas da TB são, então, caracterizados por serem lesões de pequenas dimensões onde está alojada a micobactéria⁴¹. O granuloma é revestido por componentes fibrosos, ocorrendo a sua calcificação, de modo que os bacilos permaneçam encapsulados no seu interior e isolados pelo mecanismo de resposta imunitária do hospedeiro. O complexo de Ghon consiste no nódulo de Ghon, com ou sem reação pleural, espessamento e linfadenopatia regional.

Neste complexo, os bacilos persistem num estado de latência, metabolicamente inactivos, durante anos, décadas ou na maior parte dos casos, durante a totalidade da vida do hospedeiro. No entanto, quando, durante a infecção latente, por razões desconhecidas, os bacilos iniciam a replicação no interior desta lesão primária, ocorre a activação da doença³⁹.

Em certas pessoas, o Mtb consegue escapar às defesas do hospedeiro e multiplica-se rapidamente, resultando na progressão de uma simples infecção para a doença propriamente dita. Este caso acontece logo após a infecção (TB primária em 1 a 5% dos casos) ou passado alguns anos de infecção (reactivação da TB, ou bacilo dormente em 5 a 9 % dos casos)²³.

Cerca de 5% das pessoas que se encontram infectadas vão desenvolver a doença nos dois primeiros anos e os outros 5% desenvolvem mais tarde. As pessoas com sistema imunológico normalizado mas que se encontram infectadas podem desenvolver, na mesma, a doença durante a vida (cerca de 10%)²³.

Definição de caso

O diagnóstico da TB corresponde ao reconhecimento de um caso activo, como um doente com doença sintomática causada por Mtb. Para além do diagnóstico da doença, as características do caso devem ser definidas para permitir a adequação do tratamento e avaliação dos resultados do mesmo. Assim, os quatro determinantes fundamentais da definição de caso são⁴²:

- **Bacteriologia** (resultado da microscopia da expectoração).
- **Localização orgânica da TB**
- **Historial relativo a tratamentos prévios com anti-tuberculosos**
- **Gravidade da doença**

A figura 3 resume os determinantes da definição de caso.

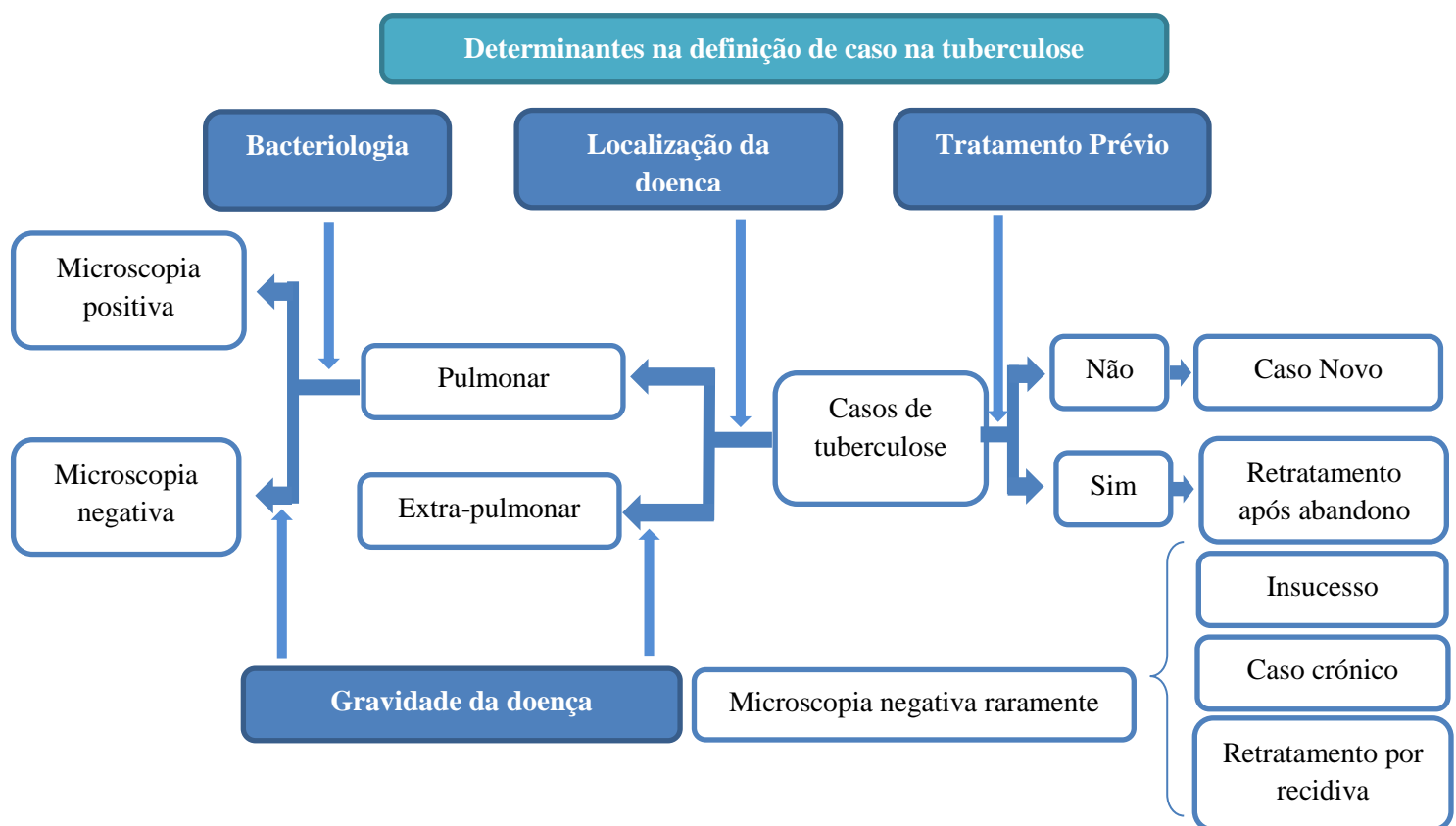


Figura 3 – Adaptado de Linhas orientadoras para programas nacionais –
(Direcção Geral de Saúde 2006)

Definições de caso, simplificadas na tabela 1:

Tabela 1 – Adaptado de Linhas orientadoras para programas nacionais –
Subcapítulo Definições de caso página 21 (Direcção Geral de Saúde 2006)

Caso suspeito de Tuberculose	Caso de tuberculose	Caso de tuberculose confirmado
<ul style="list-style-type: none">Qualquer pessoa que se apresenta com sinais ou sintomas sugestivos de TB, em particular tosse de evolução prolongada (mais de 2 semanas).	<ul style="list-style-type: none">Um doente com TB bacteriologicamente confirmada ou com o diagnóstico de TB assumido por um clínico, com base em critérios clínicos, radiológicos e anatomopatológicos.	<ul style="list-style-type: none">Um doente com cultura positiva para o complexo Mtb. Em países em que a cultura não está disponível, um doente com duas microscopias positivas para BAAR na expectoração também é considerado um caso confirmado.

1. Bacteriologia (resultado da microscopia) na TB pulmonar:

Definir o resultado da microscopia nos casos de TB pulmonar é essencial para identificar os casos com microscopia positiva na expectoração (bacilíferos), já que correspondem aos casos infecciosos e geralmente têm pior prognóstico, associado a maior mortalidade.

2. Localização orgânica da tuberculose (pulmonar e extra pulmonar)

Geralmente os regimes de tratamento recomendados são semelhantes independentemente da localização, pelo que a importância de definir a localização relaciona-se essencialmente com o processo de registo e notificação.

- Tuberculose pulmonar refere-se à doença que envolve o parênquima pulmonar. Assim, a linfadenopatia intra-torácica tuberculosa (mediastínica e/ou hilar) ou derrame pleural tuberculoso, sem sinais radiográficos nos pulmões, constitui um caso de TB extra-pulmonar. Um doente com ambas as formas pulmonar e extrapulmonar de TB deve ser classificado como um caso de TB pulmonar.
- Tuberculose extra-pulmonar (TBEP) refere-se à TB em qualquer órgão excepto o pulmão. O diagnóstico deve ser baseado numa cultura positiva, evidência histológica ou forte evidência clínica consistente com TB activa. A definição de

caso de um doente de TB com múltiplas localizações não pulmonares depende do local mais severamente afectado pela doença. Os sinais e sintomas mais frequentes relacionados com a localização encontram-se na tabela 2.

Tabela 2– Apresentação clínica e exames complementares de diagnóstico de tuberculose extrapulmonar, adaptado de “Manual de tuberculose e bactérias não tuberculosas”

Localização	Sintomas e sinais	Exames diagnósticos
Pleural	Tosse seca, toracalgia com características pleuríticas, dispneia, hipersudorese, perda de peso e febre. Derrame pleural de pequeno/médio volume. Envolvimento pulmonar frequente (70%)	Rx tórax, colheita de expectoração (para diagnóstico de Tb pulmonar), toracocentese (contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, pH, glicose, exame micobacteriológico, Testes de ampliação do ácido nucleico (TAAN) e biópsia pleural (histologia, exame micobacteriológico, TAAN)
Ganglionar	Apresentação extrapulmonar mais frequente, 41% com envolvimento pulmonar. Adenomegalias sólidas, crescimento gradual, duras, inicialmente indolores e sem sinais inflamatórios cutâneos. Envolvimento cervical mais frequente. Sintomatologia constitucional rara nos casos limitados.	Ecografia, biópsia ganglionar (Aspirativa/excisional – histologia, exame micobacteriológico, TAAN)
Osteoarticular	Mais frequente envolvimento da coluna vertebral e grandes articulações. Dor articular, limitação funcional e outras manifestações neurológicas, sinais inflamatórios.	TAC/RM, exame micobacteriológico directo e cultural, TAAN de amostras – aspirado de abscesso, líquido sinovial, outros.
TB disseminada	Febre, astenia, anorexia, perda de peso e outros sintomas dependendo dos órgãos envolvidos. Envolvimento pulmonar concomitante – padrão	Rx tórax, TAC torácico, broncoscopia com LBA e biópsia transbrônquica. Outros exames complementares dependendo dos órgãos envolvidos – biópsia hepática, biópsia de

	radiológico miliar (85%)	medula óssea.)
SNC	Apresentação dependente do tamanho e localização do tuberculoma	Punção lombar (citologia, proteínas, glicose, exame micobacteriológico, TANN, ADA), TAC/RMN.
Abdominal	Mais frequente peritonite e região ileocecal. Distensão e dor abdominal, ascite, febre, anorexia, perda de peso.	Paracentese (Exame micobacteriológico directo e cultural, TAAN, ADA); ecografia abdominal, biópsia de lesões, laparoscopia.
Pericárdica	Dispneia, taquicardia, distensão venosa jugular, hepatomegalia, pulso paradoxal, atrito pericárdio, febre. Derrame pericárdio.	Pericardiocentese (contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, exame micobacteriológico directo e cultural, TAAN) e biópsia pericárdica (com histologia, exame micobacteriológico directo e cultural e TAAN). Ecocardiograma para avaliação do derrame e do espessamento pericárdico.
Génito-urinário	Disúria, polaquiúria, hematúria, urgência urinária, edema testicular e dor lombar. Infecções bacterianas de repetição.	Exame micobacteriológico directo e cultural de urina, TAAN, ecografia/TC pélvica, biópsia de lesões suspeitas.

Nos infectados por VIH, a localização mais frequente da TB é a pulmonar. A TB disseminada e a ganglionar hilar ou mediastinal estão associadas a valores de CD4 <100 cel/ mm³, estando a maioria dos casos de TBEP associados a valores de CD4 <200 cel/mm³²⁵.

Historial relativo a tratamentos prévios com fármacos-tuberculosos:

Os casos devem ser definidos consoante o doente recebeu, ou não tratamento prévio anti-TB, de forma a identificar os doentes com risco aumentado de aquisição de resistência aos fármacos e consequentemente permitir a selecção do regime terapêutico mais adequado. Esta distinção é também essencial para a monitorização da epidemia de TB a nível distrital, regional e nacional.

São usadas as seguintes definições, esquematizadas na tabela 3:

Tabela 3 – Adaptado de Linhas orientadoras para programas nacionais –
Subcapítulo Definições de caso página 23 (Direcção Geral de Saúde 2006)

Novo caso	Caso de recidiva	Retratamento após insucesso	Retratamento após abandono	Outros
<ul style="list-style-type: none"> • Um doente que nunca recebeu tratamento para a TB por um período igual ou superior a um mês. 	<ul style="list-style-type: none"> • Um doente com diagnóstico actual de TB bacteriologicamente positiva (microscopia ou cultura), com história de tratamento prévio com antituberculosos em episódio de TB anterior, de que foi declarado curado 	<ul style="list-style-type: none"> • Um doente que reinicia tratamento após se terem verificado critérios de insucesso no tratamento anterior. 	<ul style="list-style-type: none"> • Um doente bacteriologicamente positivo, que reinicia o tratamento após interrupção por um período igual ou superior a dois meses. 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os casos que não se enquadram nas definições anteriores. Este grupo inclui o caso crónico, um doente que tem microscopia positiva no fim de um regime de retratamento.

3. Gravidade da doença TB

A carga bacilar, a extensão da doença e a localização anatómica são factores determinantes da gravidade da doença e, assim, da escolha do tratamento adequado. A TB miliar, disseminada, é considerada grave.

As seguintes formas de TBEP são classificadas como graves: meníngea, pericárdica, peritoneal, pleural com derrame bilateral ou extenso, vertebral, intestinal, génito-urinária. As formas de TB dos gânglios linfáticos, da pleura com derrame unilateral, dos ossos (excluindo a coluna vertebral), das articulações periféricas e da pele são classificadas como apresentações menos graves da doença.

Parte III - Tuberculose Multirresistente e Tuberculose extensamente resistente

Definição

A TBMR é definida pela OMS como sendo a TB resistente à rifampicina e isoniazida¹. A TB extensamente resistente (TB-XDR), condição identificada em mais de 70 países, é definida como resistência aos fármacos que definem a TBMR, e adicionalmente às fluoroquinolonas e no mínimo a um agente de segunda linha injectável (capreomicina, amikacina, ou kanamicina)^{43,44}.

A TB é uma doença curável em 90% dos casos, mas tem que ser tratada com os princípios básicos que consistem na associação medicamentosa adequada, no tempo correto e com as doses suficientes. Esta associação medicamentosa é a combinação de quatro fármacos – rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol durante dois meses (fase intensiva), posteriormente utiliza-se rifampicina mais isoniazida durante 4 meses.

O tratamento sofre um ajuste para 24 meses quando ocorre uma resistência aos fármacos de primeira linha, para além de apresentar menores taxa de cura, mais efeitos adversos, maior ocorrência de hospitalizações, prognósticos mais desfavoráveis e possíveis intervenções cirúrgicas⁴⁵.

Tipos de tuberculose resistentes aos medicamentos

A TB resistente a medicamentos pode-se desenvolver de duas formas diferentes, chamados de resistência primária e secundária.

- **Resistência primária**

Ocorre em pessoas que estão infectadas inicialmente com bactérias resistentes.

- **Resistência secundária**

Também chamada de resistência adquirida, desenvolve-se durante o tratamento da TB por exemplo por incumprimento terapêutico por parte do doente ou por regimes terapêuticos inadequados.⁴⁶:

Factores de Risco

Embora o *Mtb* apresente relevância biológica, os determinantes contextuais são importantes em todos os estágios da patogénese da doença, afectando a probabilidade de exposição à infecção, de infecção em si, de desenvolvimento de TB após infecção e morte por TB⁴⁷.

As mutações na estirpe selvagem de *Mtb*, que provocam a ocorrência natural da resistência, tornaram-se clinicamente significativas sob pressão de selecção a partir do uso indevido de fármacos anti-TB. Subsequentemente, por meio de transmissão de microorganismos resistentes, tais mutações foram-se mesclando na epidemia de TB e são transmitidas interindividualmente.

Os factores de risco para a multirresistência abrangem^{23,48}:

- Retratamento;
- Actividade profissional em unidades de saúde;
- Toxicodependência;
- Infecção por VIH;
- Contacto com doentes infectados com TBMR;
- Imigração e reclusão de países com elevados níveis de prevalência de TB;
- Infecção recente de TB nos últimos 2 anos;

Em Portugal, em 2014, cerca de 862 (38%) doentes com TB apresentavam comorbilidades reconhecidas como de risco para TB, sendo a mais representada a da infecção por VIH (13,3%). A figura 4 ilustra as comorbilidades nos doentes com TB.⁴⁹

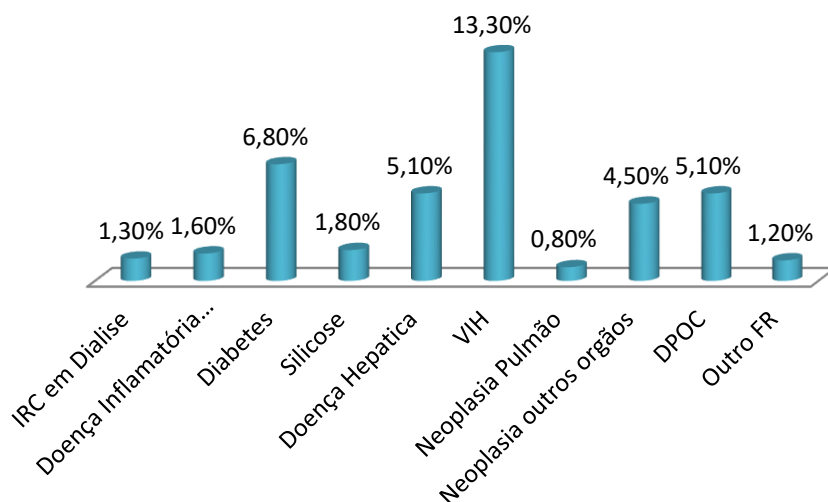


Figura 4 – Adaptado de Portugal, infecção por VIH, SIDA e TB em números -2015

Epidemiologia da TBMR em Portugal

Portugal é um dos países europeus com maior incidência de TB, encontrando-se entre os cinco países com taxa de notificação no limiar 20/100 000 habitantes. Em 2014, foram notificados 2.264 casos de TB, dos quais 2.080 eram casos novos, representando uma taxa de notificação de 21,8/100.000 habitantes e uma taxa de incidência de 20,0/100.000 habitantes (população residente em 2014 de 10.397.315, de acordo com os dados do INE) – dados a 22 de Setembro de 2015⁴⁹.

Dados da DGS 2015 no relatório “Portugal - Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015”, demonstraram que, o estado serológico relativamente ao VIH era conhecido em apenas 74,3% dos doentes, indicando que ainda existe insuficiência neste rastreio obrigatório num quarto dos doentes⁵⁰. Com os dados definitivos, (finalização do tratamento e preenchimento definitivo do formulário de alta), a serologia relativamente à infecção por VIH foi conhecida em 86,6% dos doentes com 12,0% de casos positivos⁴⁹. Neste sentido, já a OMS em 2006 recomendava o rastreio para TBMR com TSA nos pacientes VIH positivos com TB⁵¹.

Como vimos, em Portugal, 13,3% dos 38% de doentes com TB apresentavam VIH, segundo dados da DGS de 2015^{1,49}. Ainda segundo dados apurados do mesmo relatório, verifica-se que, em 2014 ocorreram 23 casos de TBMR, representando 2,5% dos casos testados e 1% do total de casos de TB notificados. De entre os 23 casos de TBMR, 6 casos eram extremamente resistentes, representando 26% do total de casos multirresistentes⁴⁹. A partir da figura 5 conseguimos analisar a descida do número de casos de TBMR desde 2000 até 2014 com alguns picos como no ano de 2007.

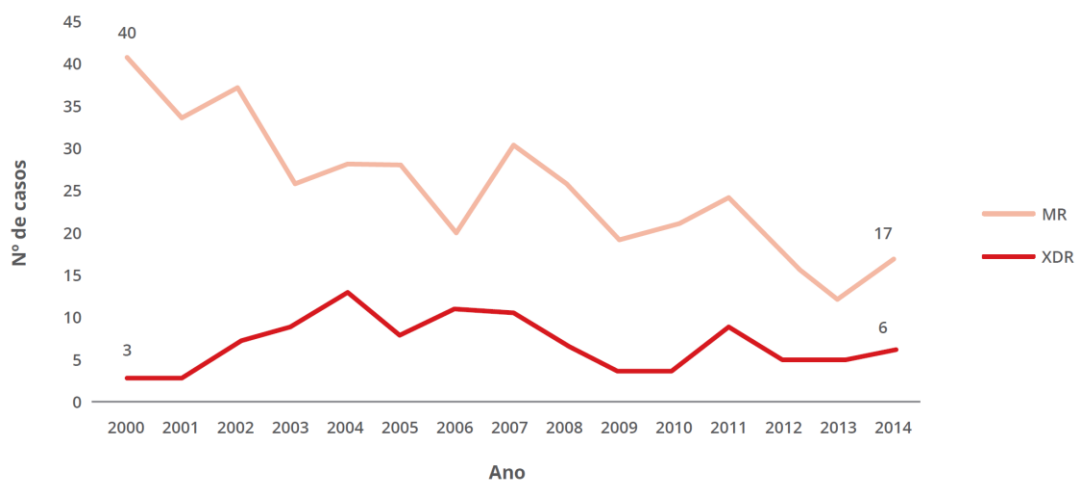


Figura 5 - TBMR primária vs TB-XDR (fonte SVIG-TB 2015)

Em 2014, foram notificados casos 6 casos de TBMR na região Norte, 10 na região de Lisboa e Vale do Tejo e 1 caso na região centro. Em relação à TB-XDR destacam-se 6 casos no total.

Cerca de 78% dos casos de TBMR tinham nascido em Portugal. Dos restantes casos, nascidos fora de Portugal (5 casos), 1 era oriundo de um país da europa de leste, outro da europa ocidental, dois de um país africano e um de um país asiático.

O sucesso terapêutico dos casos de TBMR é analisado no final da terapêutica, uma vez que o curso terapêutico é significativamente mais demorado do que as formas susceptíveis da doença. Assim, em 2012, 17 dos 22 casos (77,3%) de TBMR notificados completaram com sucesso o tratamento. Verificou-se uma melhoria dos resultados do tratamento relativo à coorte de 2011 - 24 dos 35 casos de TBMR notificados (68,6%) tinham completado o tratamento com sucesso. Demonstrou-se um aumento nos resultados de teste de susceptibilidade aos antibacilares de 1ª linha de 74,7% em 2013 para 78,5% em 2014 nos casos com confirmação cultural.

Mundialmente, a OMS estima que 480 mil pessoas adoeceram com TBMR em 2015. Três países carregam o maior fardo da doença: Índia, China e Federação Russa – que, juntos, respondem por quase metade de todos os casos em nível global, (figura 6).

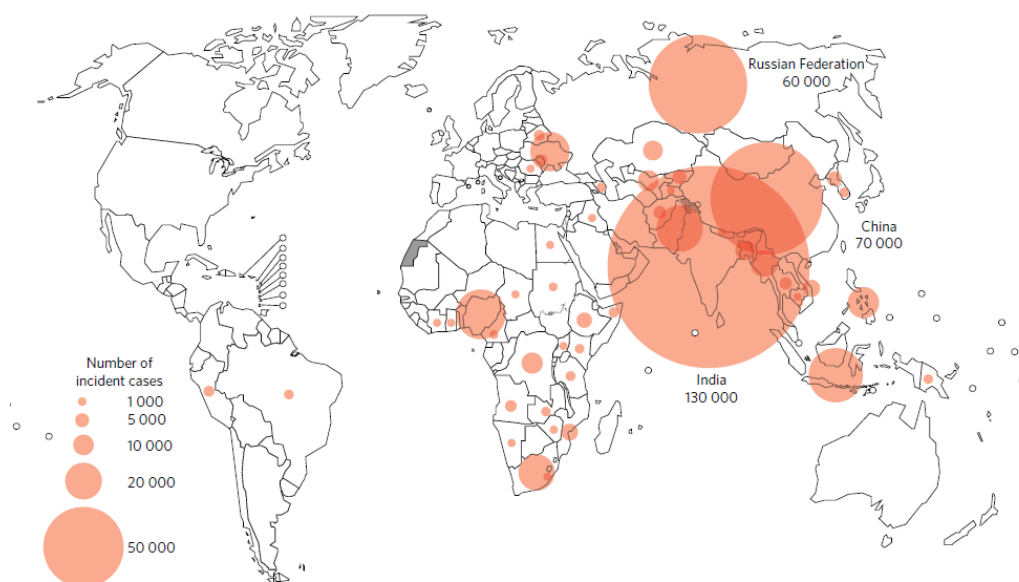


Figura 6 – Incidência estimada de TBMR /TB-RR em 2015, para países com pelo menos 1000 casos incidentes (WHO 2015)

Diagnóstico

A chave para o diagnóstico de TB continua a ser um elevado índice de suspeita²¹. O diagnóstico não é difícil em pessoas pertencentes a população de alto risco que apresentem sintomas típicos e uma radiografia de tórax característica clássica que mostre infiltrados no lobo superior com cavitação. Quanto maior o tempo decorrido entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico, mais provável o achado de doença cavitária. Diferentemente, os pacientes imunodeprimidos, como os com infecção VIH, podem apresentar achados atípicos na radiografia do tórax, por exemplo, infiltrados nas regiões inferiores sem formação de cavidades⁴².

A figura 7 demonstra a abordagem diagnóstica na suspeita de TB pulmonar⁴².

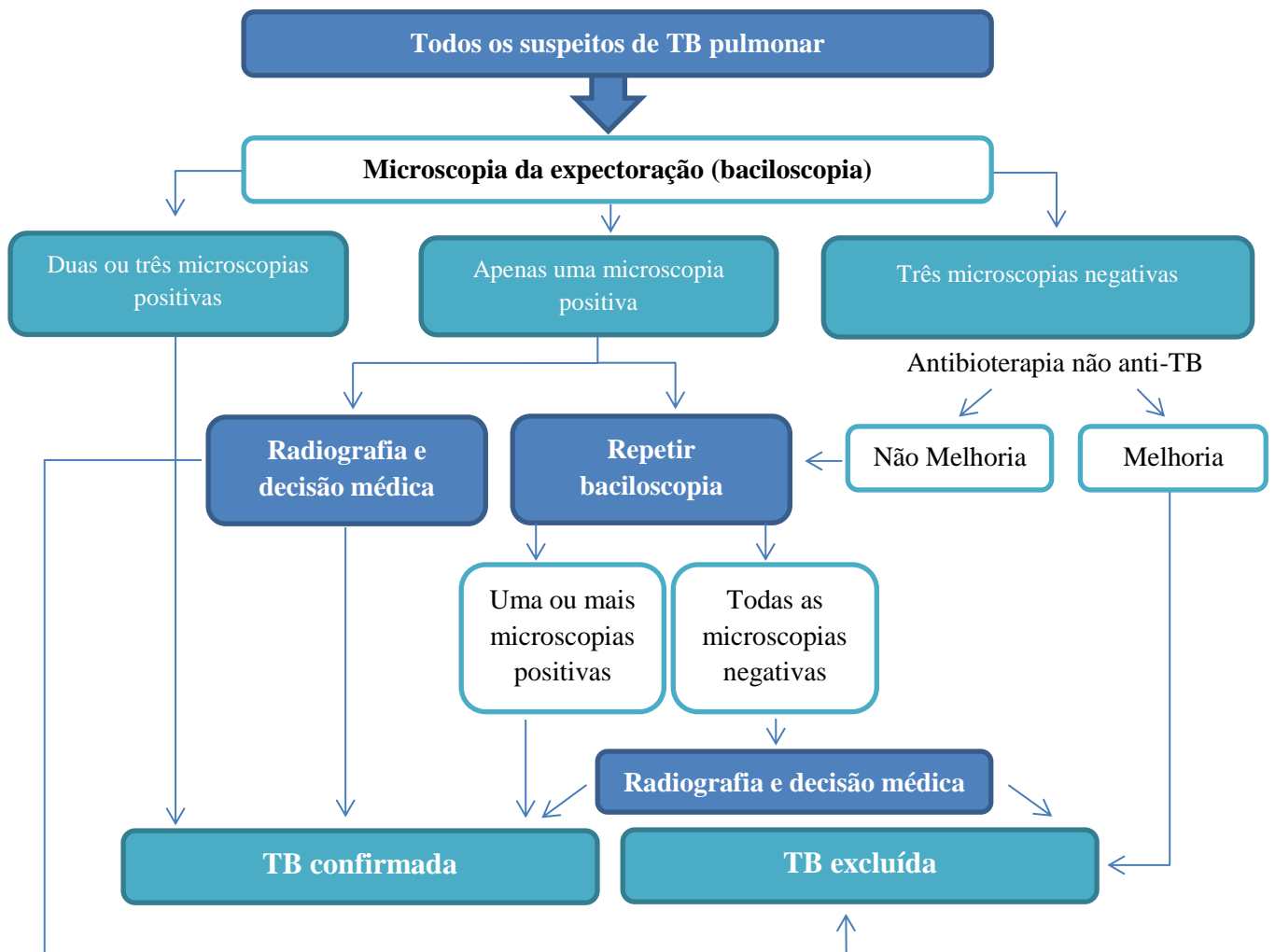


Figura 7 – Abordagem diagnóstica na suspeita de casos de TB pulmonar.
Adaptado de Linhas orientadoras para programas nacionais – (Direcção
Geral de Saúde 2004)

Exame Micobacteriológico Directo – Baciloscopia directa

O exame micobacteriológico directo é uma técnica rápida, que desempenha um importante papel no diagnóstico presumptivo de TB. Baseia-se nas características da parede celular das micobactérias, com elevado teor em lípidos, o que lhes confere resistência à descoloração por álcool-ácido. A maioria dos programas de luta contra a TB inclui o exame micobacteriológico directo na avaliação inicial dos casos suspeitos. Para além da positividade do exame directo, o microbiologista deverá fornecer também uma noção quantitativa da carga bacilar.

Trata-se de um exame rápido, de fácil execução e de baixo custo. É, porém, uma técnica com baixa sensibilidade, exigindo a presença de, pelo menos, 104 bacilos/ml para se obter um exame positivo. As taxas de positividade variam entre 20 e 80% dos casos confirmados por exame cultural⁵². A sensibilidade é mais reduzida nas crianças, idosos e imunodeprimidos. Por outro lado, o seu valor preditivo positivo para TB é baixo (50 a 80%) nos locais onde o isolamento de Micobactérias não tuberculosas é comum⁵². As secreções brônquicas são o produto mais frequentemente enviado ao laboratório, perante suspeita de TB pulmonar.

Preconiza-se a colheita de três amostras de expectoração, após tosse produtiva profunda, com um volume mínimo de 5 ml, no início da manhã e em três dias consecutivos. A colheita de amostras seriadas baseia-se no facto de menos de metade dos casos serem detectados numa única amostra de expectoração^{53,54}.

Alguns estudos têm demonstrado, porém, que o valor da terceira amostra é questionável, dado que na quase totalidade dos casos em que se obteve diagnóstico, o agente foi isolado nas duas primeiras amostras⁵⁵. Nesta sequência, a OMS reviu recentemente as suas indicações, recomendando que o número de amostras aconselhadas para pesquisa de Mtb seja reduzido de três para dois, nos países com elevadas solicitações de exames e baixos recursos humanos nos laboratórios. No entanto, o risco de falhar o diagnóstico por limitar o número de amostras deve ser equacionado face à gravidade clínica do doente e ao risco para a comunidade resultante de o doente não ser tratado.

Em doentes que não conseguem emitir espontaneamente expectoração poderá ser necessário recorrer à indução da expectoração através da inalação de uma solução salina hipertónica, à BFC com LBA, à colheita de expectoração após BFC e à realização de aspirado gástrico. Todas estas técnicas, à excepção do aspirado gástrico, promovem a

libertação de aerossóis potencialmente contendo Mtb, acarretando elevado risco de transmissão, pelo que devem ser realizadas em cabinas adequadamente ventiladas, preferencialmente com pressão negativa, por pessoal usando equipamento de protecção da via aérea adequado.

No caso particular da expectoração induzida, uma vez que torna a tosse e a expectoração particularmente violentas e não controladas, deve ser realizado em instalações próprias, equipadas com filtro de partículas de ar de alta eficácia - *High Efficiency Particulate Arrestance* (HEPA) e os técnicos estarem equipados com protecção respiratória adequada^{52,56,57}.

A BFC pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico de TB nos casos em que este não é possível através da expectoração. No entanto, mesmo nos casos com doença pulmonar extensa, o LBA pode ser negativo⁵². Tem sido referido que os anestésicos locais habitualmente usados na BFC podem inviabilizar o MT, devendo ser usados criteriosamente⁵². A expectoração produzida logo após a BFC e na manhã seguinte deve ser, igualmente, enviada para o laboratório. Por vezes, o efeito indutor de expectoração da BFC persiste durante vários dias, devendo essas amostras ser colhidas e analisadas⁵².

Cultura

Considerada a melhor prova diagnóstica, a cultura bacteriológica pode identificar Mtb em mais de 80 a 90% dos casos de TB com uma especificidade superior a 98%. Consegue identificar um número tão baixo como 10 a 100 bacilos viáveis por ml de expectoração, sendo os métodos automatizados de cultura líquida os mais sensíveis. Em comparação com a baciloscopia, a cultura é mais cara, no entanto permite a detecção de casos menos avançados bem como tem a vantagem de permitir o teste de sensibilidade. Por outro lado exige 2 a 6 semanas de espera para detecção visual da formação da colónia de bactérias. Os sistemas automatizados de cultura líquida conseguem encurtar o período de detecção para 1 a 2 semanas na maioria dos casos^{58,59}.

Radiografia do tórax

A radiografia de tórax é um método diagnóstico de grande importância na investigação da TB⁶⁰. Diferentes achados radiológicos apontam para suspeita de doença

em actividade ou de doença no passado, além do tipo e extensão do comprometimento pulmonar. Nos pacientes com suspeita clínica, o exame radiológico permite o diagnóstico diferencial entre imagens sugestivas de TB ou de outra doença, sendo, no entanto, indispensável recorrer a exames bacteriológicos. Em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de doença pulmonar associada como cancro do pulmão. Permite também a avaliação da evolução radiológica dos pacientes, principalmente nos que não respondem ao tratamento.

Tomografia Computorizada de Alta Resolução (TCAR)

A TCAR tem maior sensibilidade do que a radiografia do tórax e é capaz de demonstrar alterações muito sugestivas da doença pelo que tem sido cada vez mais utilizada para o diagnóstico em fases precoces da TB.

As principais alterações tomográficas associadas com actividade de doença são representadas por opacidades parenquimatosas, associadas a nódulos acinares agrupados, sendo a imagem descrita como “árvore em brotamento”.

Outras alterações incluem:

- Espessamento das paredes brônquicas
- Dilatação e agrupamento de brônquios - caracterizando alterações de vias aéreas compatíveis com “bronquiectasias agudas”, além de opacidades em vidro fosco e, mais raramente, áreas de aprisionamento aéreo e espessamento septal.
- As formas cavitárias surgem no decurso evolutivo da doença.
- A TB miliar ocorre em razão da disseminação linfo-hemática concomitante à infecção primária ou anos após uma forma de TB não tratada. Radiologicamente, caracteriza-se por infiltrado micronodular difuso, aleatoriamente distribuído, cujos pequenos nódulos medem entre 2 a 3mm de diâmetro.

Histopatologia

É um método empregue na investigação das formas extrapulmonares, ou nas formas pulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa como, por exemplo, na TB miliar, ou em indivíduos imunodeprimidos. Nos pacientes não

imunodeprimidos, a baciloscopia do tecido usualmente é negativa, e a presença de um granuloma, com necrose de caseificação, é compatível com o diagnóstico de TB. Nos pacientes imunodeprimidos, é menos frequente a presença de granuloma com necrose caseosa, mas é mais frequente a positividade da baciloscopia no material de biópsia. No entanto, o único método diagnóstico de certeza de TB é a cultura seguida da confirmação da espécie *Mtb* por testes bioquímicos ou moleculares e, por isso, todo material colhido por biópsia deve também ser armazenado em água destilada ou soro fisiológico 0,9% e enviado para cultura em meio específico.

Testes moleculares

Os testes moleculares para o diagnóstico da TB são baseados na amplificação e detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo *Mtb* chamados testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN).

- **Testes de ampliação do ácido nucleico**

A amplificação do ácido nucleico constitui um teste rápido e actual de detecção e identificação de *Mtb*. Estes testes são para confirmar de forma rápida a TB em pessoas com testes BAAR positivo na microscopia. Contudo, podem ter alguma utilidade para o diagnóstico de TB pulmonar e extrapulmonar em pessoas com testes de BAAR negativo.

Um sistema que permite o rápido diagnóstico de TB com alta especificidade e alta sensibilidade (próximas da sensibilidade e especificidades da cultura) é o Xpert MTB/RIF. Este método pode também detectar TB e resistência à rifampina em menos de 2h. O Xpert MTB/RIF deve ser o teste inicial numa suspeita de meningite por TB. Este método tem uma Sensibilidade de 98% em doentes BAAR positivos e de 70% em BAAR negativos²¹.

Após a revisão das últimas provas, a OMS recomenda que a TAAN pode ser usada como um substituto para microscopia para o diagnóstico de TB pulmonar em adultos com sinais e sintomas de TB.⁵⁸

Segundo a OMS (2015) no relatório “Quadro de indicadores e metas para fortalecimento dos laboratórios no âmbito da estratégia fim da TB”, até 2020, o método inicial deverá usar uma tecnologia molecular (genotípica), que actualmente inclui o

ensaio Xpert MTB/RIF, LPA (alternative line probe assays) ou sequenciamento para todos os casos testados⁶¹.

- Técnicas de reacção de cadeia em polimerase (PCR) em tempo real

A maior vantagem da técnica PCR em tempo real reside na rapidez (o resultado é conhecido em 1 hora após a extracção do DNA) e no baixo risco de contaminação, pois utiliza apenas um tubo de ensaio. A maior desvantagem reside na necessidade de equipamentos e reagentes caros, além de profissional treinado em biologia molecular.

A sensibilidade do teste em amostras respiratórias negativas à baciloscopia e em amostras não respiratórias varia de 78% a 80%, a especificidade é superior a 95%.

Diagnóstico de infecção latente pelo Mtb:

Identificar e tratar eficazmente as pessoas com TB latente que não têm sinais e sintomas de TB será fundamental para alcançar os objectivos de 2030 e 2035 da estratégia “End TB”⁶². Em média, 5 a 15% dos infectados irá desenvolver TB activa durante a sua vida, tipicamente primeiros 2-5 anos após a infecção inicial.

Os testes actuais para TB latente são a libertação de interferão gama (IGRA) e o teste cutâneo da tuberculina (TST). Estes testes são baseados em imunidade e têm capacidade limitada para identificar doença bem como identificar quais os indivíduos infectados susceptíveis de progredir para a TB activa. Têm sensibilidade limitada em pessoas com infecção por VIH, e são incapazes de diferenciar entre infecção recente e remota, ou se uma pessoa foi reinfectada estando reexposta⁶³.

1. Teste cutâneo com tuberculina

O teste da tuberculina, também denominado Teste de Mantoux, é o método mais aceite de identificação da infecção por TB latente⁴⁵. Consiste numa injeção intradérmica de 0,1 mL de 5 TU PPD no antebraço. Ao fim de 48-72 horas, o local de injeção é examinado, sendo uma reacção positiva identificada por eritema e uma induração de mais de 10 mm. De notar que, a presença isolada de eritema não é considerada uma reacção positiva. De uma forma generalizada, todos os indivíduos que tenham estado infectados com o bacilo da TB, apresentarão uma resposta imunitária ao

contacto com proteínas bacilares⁶⁴. Este teste origina muitas vezes resultados falsos-positivos pelo facto de possuir como ingrediente activo diversas proteínas também utilizadas na vacina BCG. Estima-se, desta forma, que quase um terço dos indivíduos com teste de tuberculina positiva, não estão infectados com TB. Esta sensibilidade diminui para aproximadamente de 30% em imunodeprimidos⁶⁵. A sensibilidade do teste cutâneo é de aproximadamente 70% em casos de TB activa conhecidos.

2. Ensaio de libertação de IFN- γ

Os testes de IGRA são realizados com plasma, *in vitro*, e avaliam a resposta dos linfócitos T aos antígenos específicos de *Mtb*, tais como ESAT-6 (“*early secretory antigenic target 6*”) e CFP10 (“*culture filtrated protein 10*”). Estas proteínas não se encontram nas estirpes utilizadas na vacina BCG nem nas micobactérias não-tuberculosas mais comuns, razão pela qual este teste é menos afectado pela vacina da BCG⁴⁵.

Os ensaios IGRA actuais detectam principalmente uma resposta de células T CD4. No entanto, um ensaio de nova geração, o QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus, Qiagen, Hilden, Alemanha), foi desenvolvido para estimular a produção de interferão gama por ambas as células T CD4 e CD8. Os primeiros resultados indicam que a resposta das células T CD8 pode ser capaz de identificar as pessoas com maior risco de progressão para TB activa⁶⁶.

A limitação para o uso dos IGRA em vez dos testes cutâneos com tuberculina consiste no facto de a determinação epidemiológica da sensibilidade e especificidade não estar ainda completa, especialmente no caso de grupos com alto risco de TB, como as crianças, imunodeprimidos e pessoas recentemente expostas a TB activa. Os resultados negativos requerem assim uma avaliação clínica cuidadosa, e, como no caso dos testes cutâneos com tuberculina, não podem, por si só, constituir um factor de exclusão de infecção pelo *Mtb*. Resultados indeterminados requerem a realização de testes subsequentes, que podem ser IGRA ou testes cutâneos com tuberculina, apenas se o indivíduo apresentar risco elevado de infecção⁴⁵.

Tratamento

A grande dificuldade no tratamento resulta da emergência no aparecimento de estirpes resistentes à terapêutica utilizada, pois poderá ter sido realizada uma terapêutica inadequada. Estas resistências poderão ser de três tipos:

1. Monorresistente quando há resistência a um só antibiótico de primeira linha;
2. Multirresistente quando há resistência a dois antibióticos de primeira linha (essencialmente a isoniazida e rifampicina);
3. Extensivamente resistente onde as estirpes são resistentes à rifampicina, à isoniazida, a qualquer fluoroquinolonas e a alguns antibióticos de segunda linha (capreomicina, canamicina ou amicacina)

A aplicação da estratégia DOTS passou a ser recomendada em todo o mundo, para a cura dos pacientes, para evitar o desenvolvimento e propagação da TBMR e para reduzir a transmissão desta. Esta estratégia que significa “tratamento directamente observado de curta duração” ou do “Directly Observed Treatment Short-course“ baseia-se em cinco parâmetros fundamentais:

- Detecção de casos através de exames bacteriológicos e sua confirmação;
- Compromisso financeiro e ético;
- Padronização dos tratamentos de curta duração e introdução da estratégia;
- Fornecimento de medição;
- Sistema padronizado de dados para avaliação do comportamento dos pacientes.

A estratégia DOTS permite combater eficazmente a TBMR, cuidando a infecção e impedindo o aparecimento de novas resistências e a sua propagação. Apesar de ser uma estratégia de grande sucesso na maioria dos casos, só alguns doentes têm acesso. Muitos casos carecem de vontade política, deficientes infra-estruturas assistenciais, instabilidade do fornecimento de medicamentos e má gestão, escassez de recursos e com um nível socioeconómico muito baixo. Tais factores impedem o acesso ao tratamento por parte de muitos doentes⁶⁷.

A rifampicina e a isoniazida são os principais fármacos utilizados na terapêutica. A pirazinamida foi incluída no início da terapêutica (dois meses) pois permite baixar a duração do tratamento para seis meses (inicialmente era um tratamento de 18 a 24 meses) e o tratamento continuou com o sucesso inicial (aproximadamente 95%)⁶⁸.

Tratamentos padronizados⁶⁹

Os objectivos do tratamento da TB são:

- Curar o doente com TB;
- Prevenir a morte por TB activa ou os seus efeitos tardios;
- Prevenir recidivas de TB;
- Prevenir a transmissão de TB a outros indivíduos.

Existem diferentes tipos de tratamento segundo a situação do doente:

- Regime para “novos casos”;
- Regime para “re-tratamento”;
- Regimes para TBMR;
- Regime para TB extrapulmonar;

Casos específicos:

Regimes de tratamento de “novos casos” e “re-tratamentos”: estes dois regimes de tratamento passam pelo uso de fármacos de 1ª linha (Tabela 4).

Tabela 4 – Dosagens recomendadas para os fármacos anti-tuberculosos de 1ª linha para adultos – adaptado de WHO 2010 Treatment of tuberculosis guidelines – 4th edition

	Dosagens recomendadas			
	Toma diária		Tomas 3x por semana	
	Dosagem e intervalo (mg/kg de peso corporal)	Máximo (mg)	Dosagem e intervalo (mg/kg de peso corporal)	Máximo (mg)
Isoniazida (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)		35 (30-40)	
Etambutol (E)	15 (15-20)		30 (25-35)	
Estreptomicina (S)	15 (12-18)		15 (12-18)	1000

“Novos casos” – 2HRZE/ 4HR

Os novos casos são à partida sensíveis a todos os fármacos de 1ª linha com excepção das populações com resistência à isoniazida documentada e dos pacientes que desenvolveram TB após o contacto com um paciente com TB-MR conhecida.

Este regime de tratamento destina-se a novos pacientes com TB pulmonar e extrapulmonar com excepção da TB nas articulações, ossos e sistema nervoso central.

Os novos pacientes devem receber um regime de 6 meses de tratamento com rifampicina em que a fase inicial ou intensiva consiste em 2 meses com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol e a fase de continuação consiste em 4 meses com rifampicina e isoniazida.

“Re-tratamento” – 2HRZES/ 1HRZE/ 5HRE

Pacientes previamente tratados para a TB têm forte probabilidade de terem estirpes resistentes. Segundo a OMS, em 2007, dos casos de TB, 13% correspondiam a pacientes previamente tratados. Destes, 15% eram TBMR contra 3% para novos casos⁷⁰.

Deste modo, antes de se iniciar o tratamento é aconselhável a realização de TSA. Se houver a possibilidade de se realizar um teste de detecção molecular de resistências este deve ser feito antes de se iniciar o tratamento, no caso de não ser possível deve iniciar-se um tratamento standardizado e após a obtenção dos resultados ajusta-se o tratamento. Em pacientes cujo tratamento anterior foi um insucesso ou pacientes com elevada probabilidade de serem portadores de uma estirpe resistente deve-se iniciar um tratamento standardizado para TBMR. No caso de abandono de terapia ou de recidiva, o regime a seguir é o de “re-tratamento” que consiste em:

- Fase intensiva: 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina seguido de 1 mês com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.
- Fase de continuação: 5 meses com isoniazida, rifampicina e etambutol.

Tratamento para TBMR⁶⁹

Os fármacos usados na TBMR podem ser classificados em 5 grupos (Tabela 5). Os regimes de tratamento para pessoas portadores de estirpes de Mtb resistentes a múltiplos antibióticos devem conter pelo menos 4 fármacos, dos quais se tem alguma ou total certeza da sua efectividade. Podem usar-se mais do que 4 fármacos se o padrão de susceptibilidade não for conhecido, ou se a efectividade de um ou mais fármacos for questionável. Os regimes para TBMR podem ser classificados em dois grupos em função da confirmação laboratorial das resistências:

- Regime estandardizado quando se usam métodos convencionais para os testes de susceptibilidade aos antibióticos. Após se conhecerem os resultados o tratamento pode ser mantido ou individualizado;
- Regime individualizado: regime que se baseia nos resultados dos testes de susceptibilidade aos antibióticos.

Tabela 5: Medicamentos recomendados no tratamento de TBMR - WHO 2010 Treatment of tuberculosis guidelines – 4th edition

Grupo	Fármacos	Observações
Grupo 1: Fármacos orais de 1ª linha	Pirazinamida (Z) Etambutol (E) Ridabutina (Rfb)	Se houver evidências que algum fármaco deste grupo pode ser efetivo deve usar-se.
Grupo 2: Injectáveis	Canamicina (Km) Amicacina (Am) Capreomicina (Cm) Estreptomicina (S)	Todos os pacientes devem receber um injetável se a susceptibilidade ao antibiótico for documentada ou suspeita.
Grupo 3: Fluoroquinolonas (Q)	Levofloxacina (Lfx) Moxifloxacina (Mfx) Ofloxacina (Ofx)	Todos os pacientes devem receber um medicamento deste grupo se se souber que a estirpe é suscetível ou se se pensar que possa ser eficaz.
Grupo 4: Bacteriostáticos orais de 2ª linha	Ácido p-aminosalicílico (PAS) Cicloserina (Cs) Terizidona (Trd) Etionamida (Eto) Protionamida (Pto)	Eto é essencialmente usado devido ao seu baixo custo. PAS deve ser adicionado primeiro, porque é melhor tolerado e não tem resistências cruzadas com outros agentes. Quando são necessários 2 agentes pode adicionar-se a Cs.
Grupo 5 Agentes com papel não esclarecido no tratamento de MDR-TB	Clofazimina (Cfz) Linezolid (Lzd) Amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv) Tiacetazona (Thz) Imipenem/citastina (Ipm/ Cin) Elevadas doses de isoniazida Claritromicina (Cir)	Contribuição para a eficácia do tratamento pouco clara. Usados quando é impossível desenhar um regime adequado com os fármacos dos grupos 1-4 ou em XDR-TB.

O tratamento dura geralmente mais de 24 meses na sua totalidade. A duração da fase intensiva é definida pela duração do fármaco injetável. As tomas do injetável serão feitas no mínimo durante 6 meses e pelo menos mais 4 meses após que o doente obtenha resultados negativos para a baciloscopia e a cultura microbiológica. A fase de continuação terá uma duração de 18 meses ou 24 meses para os doentes crónicos com extensos danos pulmonares⁶⁹.

Em Maio de 2017 foi actualizado o esquema e algumas alterações elaboradas, nomeadamente:

- Em doentes com TB resistente à rifampicina ou multirresistente, recomenda-se um regime com, pelo menos, cinco medicamentos eficazes contra a TB durante a fase intensiva, incluindo pirazinamida e quatro medicamentos de segunda linha de TB - um escolhido do grupo A, um do grupo B, e pelo menos dois do grupo C (recomendação condicional, certeza muito baixa na evidência).

Ou seja, pirazinamida mais uma fluoroquinolona, um injectável e pelo menos dois bacteriostáticos orais. Se o mínimo de medicamentos eficazes contra a TB não puder ser composto como acima, um agente do grupo D2 e outros agentes de D3 podem ser adicionados para levar o total a cinco²⁸.

Tabela 6: Medicamentos recomendados para o tratamento de TBMR adaptado do texto de “WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update”

Grupo	Fármacos
Grupo A: Fluoroquinolonas (Q)	Levofloxacina (Lfx) Moxifloxacina (Mfx) Gatifloxacina (Gfx)
Grupo B: Injectáveis	Canamicina (Km) Amicacina (Am) Capreomicina (Cm) Estreptomicina (S)
Grupo C: Bacteriostáticos orais de 2ª linha	Etionamida/Protionamida (Eto/Pto) Cicloserina /Terizidona (Cs/Trd) Linezolide (Lzd) Clofazimina (Cfz)
Grupo D: Adicionar agentes (não faz parte do regime de MDR-TB)	D1 Pirazinamida (Z) Etambutol (E)
	D2 Altas doses de Isoniazida (Hh) Bedaquiline (Bdq)
	D3 Delamanid (Dlm) Ácido p-aminosalicílico (PAS) Imipenem/citastina (Ipm/ Cin) Meropeme (Mpm) Amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv) Tiacetazona (Thz)

Em doentes com TB resistentes à rifampicina ou multirresistentes, recomenda-se que o regime seja reforçado com doses elevadas de isoniazida e / ou etambutol (recomendação condicional, certeza muito baixa nas provas)¹. Este reagrupamento pretende orientar a concepção dos regimes convencionais; para regimes mais curtos com duração de 9 a 12 meses, a composição é normalmente padronizada.

Pacientes com TB e VIH⁶⁹:

Iniciar o tratamento adequado para a TB permite reduzir a mortalidade em pacientes com VIH/TBMR. Neste caso, TSA devem ser realizados.

Os novos pacientes com VIH/ TB seguem o mesmo tratamento do que os pacientes que apenas têm apenas TB, 2HRZE/ 4HR, e os pacientes em re-tratamento também, 2HRZES/ 1HRZE/ 5HRE. Nestes doentes deve-se fazer profilaxia com cotrimoxazol de forma a reduzir a mortalidade.

No caso de pacientes em que já é conhecida a situação de VIH deverá ajustar-se a medicação anti-retroviral de forma a se evitarem as interacções fármaco-fármaco e a se reduzirem as sobreposições de toxicidades.

Prevenção

De maneira a prevenir o fenómeno de amplificação da resistência e transmissão de espécies multirresistentes é necessária uma detecção precoce e detalhada das suas estirpes. Se existir um atraso no diagnóstico da doença ou no início do tratamento, podem ocorrer lesões orgânicas e assim existir um aumento das taxas de resistência, sendo dois pontos importantes no prognóstico do tratamento da TBMR⁷¹.

As resistências aos antibióticos têm evoluído devido às terapêuticas utilizadas erradamente ou até mesmo às interrupções do tratamento. Enquanto se espera TSA, é necessário introduzir um esquema padronizado para um novo tratamento. Existem erros clínicos que estão associados e podem ser relacionados com⁷²:

- Deficiente implementação de um dispositivo que garanta a adesão ao tratamento;
- Incapacidade em detectar a não adesão ao tratamento ou de tomar medidas correctivas;
- Não conhecimento de resistência pré-existente;
- Prescrição de esquemas terapêuticos inadequados;
- Junção de um único fármaco a um regime terapêutico ineficaz;
- Má percepção de situações clínicas que podem conduzir a uma redução dos níveis séricos dos antibacilares (má absorção, interacções medicamentosas, infecção VIH e outras morbilidades);
- Prolongamento injustificado do tratamento.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Luís Caldeira, por toda a disponibilidade, apoio e orientação neste trabalho.

Aos meus pais, irmão, Nuno e amigas pela paciência e apoio permanente.

Figuras

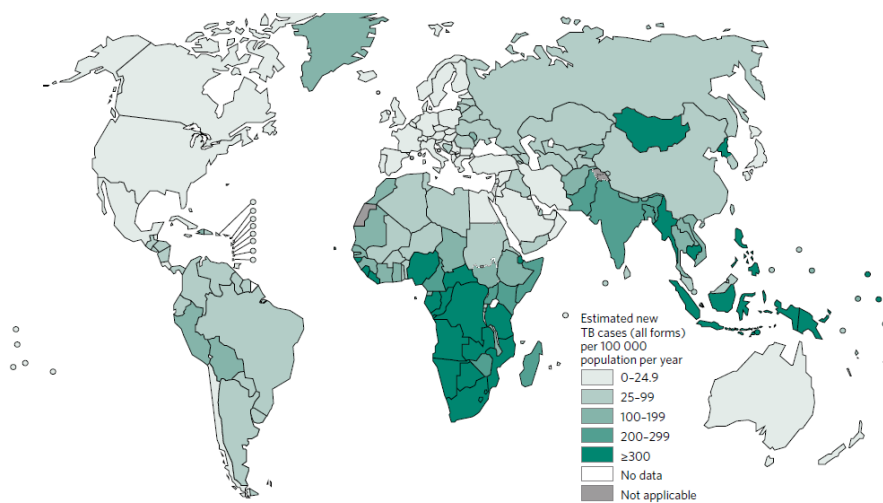


Figura 1 – Estimativa da incidência global de TB 2015 (WHO 2015)

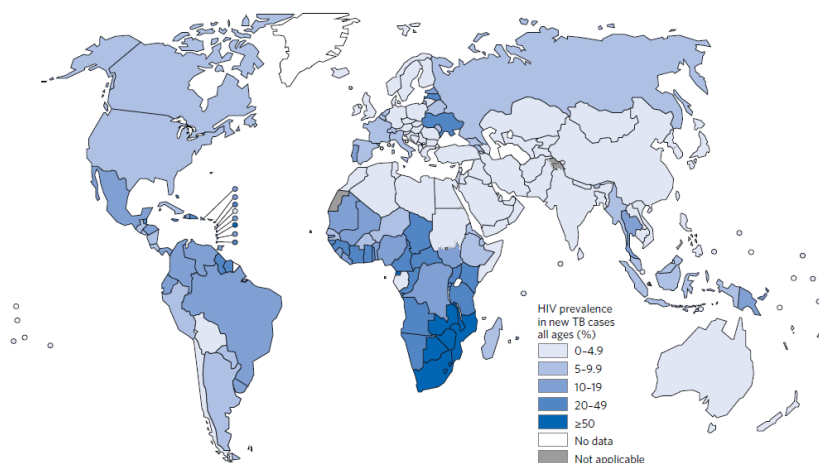


Figura 2 – Estimativa de prevalência de VIH em casos novos e de recaída em 2015 (WHO, 2015)

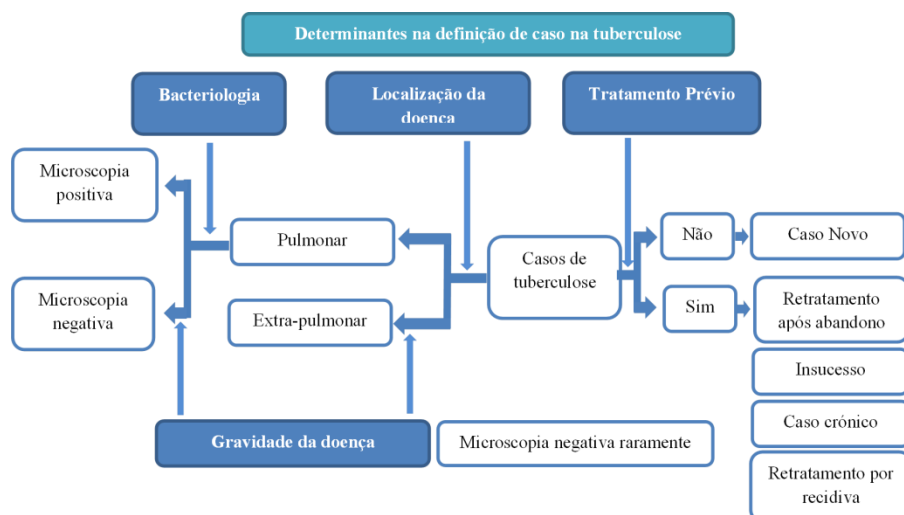


Figura 3 – Adaptado de Linhas orientadoras para programas nacionais – (Direcção Geral de Saúde 2006)

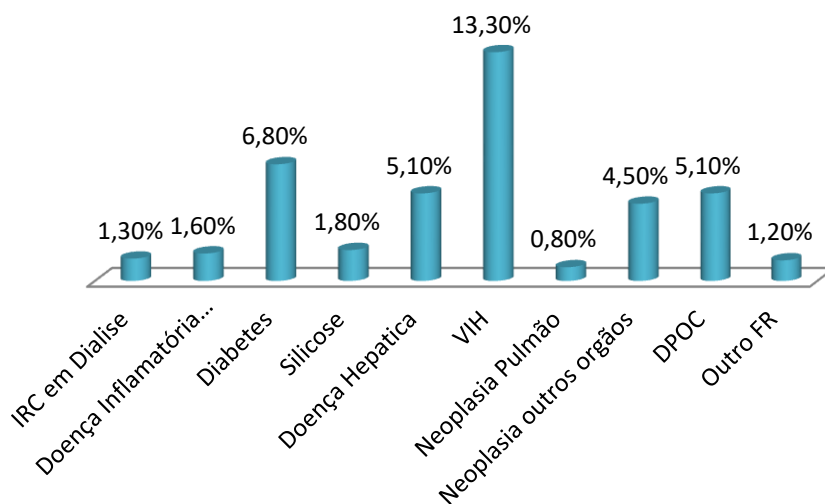


Figura 4 – Adaptado de Portugal, infecção por VIH, SIDA e TB em números -2015

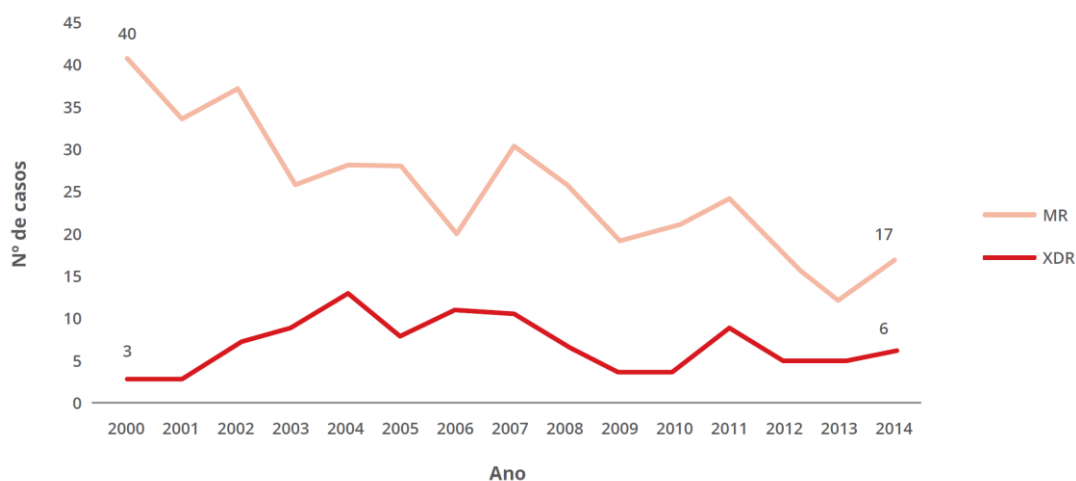


Figura 5 - TBMR primária vs TB-XDR (fonte SVIG-TB 2015)

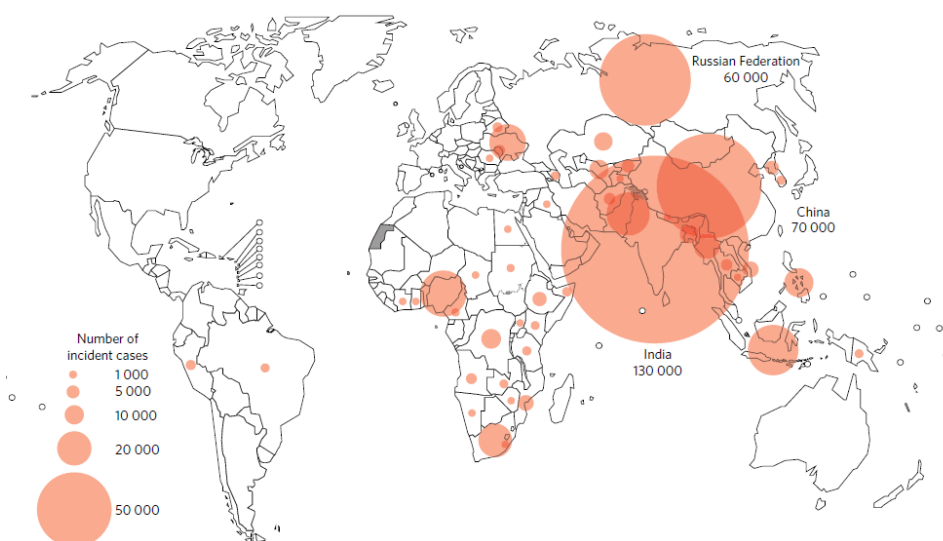


Figura 6 – Incidência estimada de TBMR /TB-RR em 2015, para países com pelo menos 1000 casos incidentes (WHO 2015)

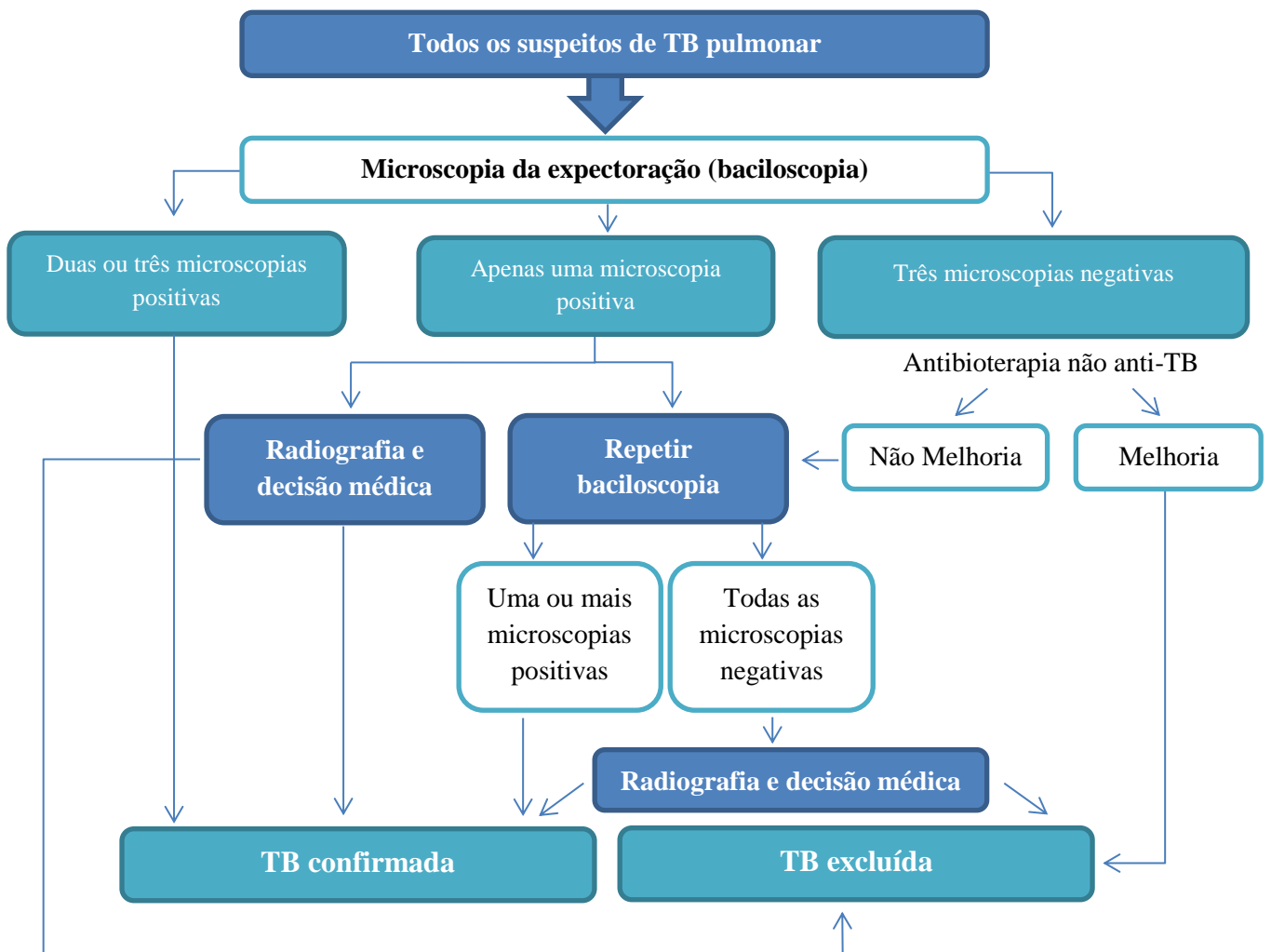


Figura 7 – Abordagem diagnóstica na suspeita de casos de TB pulmonar.
Adaptado de Linhas orientadoras para programas nacionais – (Direcção
Geral de Saúde 2004)

Tabelas

Tabela 1 – Adaptado de Linhas orientadoras para programas nacionais –
Subcapítulo Definições de caso página 21 (Direcção Geral de Saúde 2006)

Caso suspeito de Tuberculose	Caso de tuberculose	Caso de tuberculose confirmado
<ul style="list-style-type: none"> Qualquer pessoa que se apresenta com sinais ou sintomas sugestivos de TB, em particular tosse de evolução prolongada (mais de 2 semanas). 	<ul style="list-style-type: none"> Um doente com TB bacteriologicamente confirmada ou com o diagnóstico de TB assumido por um clínico, com base em critérios clínicos, radiológicos e anatomopatológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Um doente com cultura positiva para o complexo Mtb. Em países em que a cultura não está disponível, um doente com duas microscopias positivas para BAAR na expectoração também é considerado um caso confirmado.

Tabela 2– Apresentação clínica e exames complementares de diagnóstico de tuberculose extrapulmonar, adaptado de “Manual de tuberculose e bactérias não tuberculosas”

Localização	Sintomas e sinais	Exames diagnósticos
Pleural	Tosse seca, toracalgia com características pleuríticas, dispneia, hipersudorese, perda de peso e febre. Derrame pleural de pequeno/médio volume. Envolvimento pulmonar frequente (70%)	Rx tórax, colheita de expectoração (para diagnóstico de Tb pulmonar), toracocentese (contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, pH, glicose, exame micobacteriológico, Testes de ampliação do ácido nucleico (TAAN) e biópsia pleural (histologia, exame micobacteriológico, TAAN)
Ganglionar	Apresentação extrapulmonar mais frequente, 41% com envolvimento pulmonar. Adenomegalias sólidas, crescimento gradual, duras, inicialmente indolores e sem sinais inflamatórios cutâneos. Envolvimento cervical mais frequente. Sintomatologia constitucional rara nos casos limitados.	Ecografia, biópsia ganglionar (Aspirativa/excisional – histologia, exame micobacteriológico, TAAN)

Osteoarticular	Mais frequente envolvimento da coluna vertebral e grandes articulações. Dor articular, limitação funcional e outras manifestações neurológicas, sinais inflamatórios.	TAC/RM, exame micobacteriológico directo e cultural, TAAN de amostras – aspirado de abscesso, líquido sinovial, outros.
TB disseminada	Febre, astenia, anorexia, perda de peso e outros sintomas dependendo dos órgãos envolvidos. Envolvimento pulmonar concomitante – padrão radiológico miliar (85%)	Rx tórax, TAC torácico, broncoscopia com LBA e biópsia transbrônquica. Outros exames complementares dependendo dos órgãos envolvidos – biópsia hepática, biópsia de medula óssea.)
SNC	Apresentação dependente do tamanho e localização do tuberculoma	Punção lombar (citologia, proteínas, glicose, exame micobacteriológico, TANN, ADA), TAC/RMN.
Abdominal	Mais frequente peritonite e região ileocecal. Distensão e dor abdominal, ascite, febre, anorexia, perda de peso.	Paracentese (Exame micobacteriológico directo e cultural, TAAN, ADA); ecografia abdominal, biópsia de lesões, laparoscopia.
Pericárdica	Dispneia, taquicardia, distensão venosa jugular, hepatomegalia, pulso paradoxal, atrito pericárdio, febre. Derrame pericárdio.	Pericardiocentese (contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, exame micobacteriológico directo e cultural, TAAN) e biópsia pericárdica (com histologia, exame micobacteriológico directo e cultural e TAAN). Ecocardiograma para avaliação do derrame e do espessamento pericárdico.
Génito-urinário	Disúria, polaquiúria, hematúria, urgência urinária, edema testicular e dor lombar. Infecções bacterianas de repetição.	Exame micobacteriológico directo e cultural de urina, TAAN, ecografia/TC pélvica, biópsia de lesões suspeitas.

Tabela 3 – Adaptado de Linhas orientadoras para programas nacionais –
Subcapítulo Definições de caso página 23 (Direcção Geral de Saúde 2006)

Novo caso	Caso de recidiva	Retratamento após insucesso	Retratamento após abandono	Outros
<ul style="list-style-type: none"> Um doente que nunca recebeu tratamento para a TB por um período igual ou superior a um mês. 	<ul style="list-style-type: none"> Um doente com diagnóstico actual de TB bacteriologicamente positiva (microscopia ou cultura), com história de tratamento prévio com antituberculosos em episódio de TB anterior, de que foi declarado curado 	<ul style="list-style-type: none"> Um doente que reinicia tratamento após se terem verificado critérios de insucesso no tratamento anterior. 	<ul style="list-style-type: none"> Um doente bacteriologicamente positivo, que reinicia o tratamento após interrupção por um período igual ou superior a dois meses. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os casos que não se enquadram nas definições anteriores. Este grupo inclui o caso crónico, um doente que tem microscopia positiva no fim de um regime de retratamento.

Tabela 4 – Dosagens recomendadas para os fármacos anti-tuberculosos de 1ª linha para adultos – adaptado de WHO 2010 Treatment of tuberculosis guidelines – 4th edition

	Dosagens recomendadas			
	Toma diária		Tomas 3x por semana	
	Dosagem e intervalo (mg/kg de peso corporal)	Máximo (mg)	Dosagem e intervalo (mg/kg de peso corporal)	Máximo (mg)
Isoniazida (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)		35 (30-40)	
Etambutol (E)	15 (15-20)		30 (25-35)	
Estreptomina (S)	15 (12-18)		15 (12-18)	1000

Tabela 5: Medicamentos recomendados no tratamento de TBMR –adaptado de WHO 2010 Treatment of tuberculosis guidelines – 4th edition

Grupo	Fármacos	Observações
Grupo 1: Fármacos orais de 1ª linha	Pirazinamida (Z) Etambutol (E) Ridabutina (Rfb)	Se houver evidências que algum fármaco deste grupo pode ser efetivo deve usar-se.
Grupo 2: Injectáveis	Canamicina (Km) Amicacina (Am) Capreomicina (Cm) Estreptomina (S)	Todos os pacientes devem receber um injetável se a suscetibilidade ao antibiótico for documentada ou suspeita.
Grupo 3: Fluoroquinolonas (Q)	Levofloxacina (Lfx) Moxifloxacina (Mfx) Ofloxacina (Ofx)	Todos os pacientes devem receber um medicamento deste grupo se se souber que a estirpe é suscetível ou se se pensar que possa ser eficaz.
Grupo 4: Bacteriostáticos orais de 2ª linha	Ácido p-aminosalicílico (PAS) Cicloserina (Cs) Terizidona (Trd) Etionamida (Eto) Protonamida (Pto)	Eto é essencialmente usado devido ao seu baixo custo. PAS deve ser adicionado primeiro, porque é melhor tolerado e não tem resistências cruzadas com outros agentes. Quando são necessários 2 agentes pode adicionar-se a Cs.
Grupo 5 Agentes com papel não esclarecido no tratamento de MDR-TB	Clofazimina (Cfz) Linezolid (Lzd) Amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv) Tiacetazona (Thz) Imipenem/citastina (Ipm/ Cin) Elevadas doses de isoniazida Clarithromicina (Cir)	Contribuição para a eficácia do tratamento pouco clara. Usados quando é impossível desenhar um regime adequado com os fármacos dos grupos 1-4 ou em XDR-TB.

Tabela 6: Medicamentos recomendados para o tratamento de TBMR adaptado do texto de “WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update”

Grupo	Fármacos
Grupo A: Fluoroquinolonas (Q)	Levofloxacina (Lfx) Moxifloxacina (Mfx) Gatifloxacin (Gfx)
Grupo B: Injectáveis	Canamicina (Km) Amicacina (Am) Capreomicina (Cm) Estreptomicina (S)
Grupo C: Bacteriostáticos orais de 2ª linha	Etionamida/Protionamida (Eto/Pto) Cicloserina /Terizidona (Cs/Trd) Linezolid (Lzd) Clofazimina (Cfz)
Grupo D: Adicionar agentes (não faz parte do regime de MDR-TB)	D1 Pirazinamida (Z) Etambutol (E)
	D2 Altas doses de Isoniazida (Hh) Bedaquiline (Bdq)
	D3 Delamanid (Dlm) Ácido p-aminosalicílico (PAS) Imipenem/citastina (Ipm/ Cin) Meropeme (Mpm) Amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv) Tiacetazona (Thz)

Bibliografia

1. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switz. 2016. Consultado em 11/07/2017, disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>
2. Cox, Timothy M.; John D. *Oxford Textbook of Medicine*. pp.556-571.; 2003.
3. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JWC, Bothamley G, Caminero J, Carvalho A, et al. Management of patients with multidrug-resistant/ extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: A TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal*. 2014:23-63.
4. Thomas CF LA. Pneumocystis pneumonia. *N Eng J Med*. 2004;350:2487-98. Consultado em 11/07/2017, disponível em <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra032588>
5. Esteves, F; Antunes, F; Matos O. *Pneumocystis* e pneumocistose: O agente patogénico e a doença (105 anos de investigação). *RPDl*. 2014;10:16-22.
6. Tietjen P, Sax P, Bartlett JG MJ. Clinical presentation and diagnosis of *Pneumocystis* pulmonary infection in HIV-infected patients. 2013. consultado dia 11/07/2017 <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pneumocystis-pulmonary-infection-in-hiv-infected-patients>
7. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T E, Al. Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1713-20.
8. Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C SA. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Eng J Med*. 1990;322:161-5.
9. Norma da Direção-Geral da Saúde número 045/2011. Antibioterapia na Pneumonia Adquirida na Comunidade em Adultos Imunocompetentes. 2011:1-17.
10. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, Campbell G, Dean N et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infect Dis Soc Am Am Thorac Soc*. 2007;(Clin Infect Dis, 44 Suppl). consultado em 11/07/2017 em <https://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/idsaats-cap.pdf>
11. Glasscock R, Cohen A, Danovitch G PK. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney. *Ann Intern Med*. 1990;112(1):35.
12. Milger K, Fleig V, Kohlenberg A, Discher T LJ. Neurosyphilis manifesting with unilateral visual loss and hyponatremia: a case report. *BMC Infect Dis*. 2011;11:17.
13. Jacobi J, Schnellhardt S, Kulschewski A, Amann KU, Kuefner MA, Eckardt KU et al. An unusual case of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;;25(3):998–1001.
14. Kinjo T, Higuchi D, Oshiro Y, Nakamatsu Y, Fujita K, Nakamoto A et al. Addison's disease due to tuberculosis that required differentiation from SIADH. *J Infect Chemother*. 2009;15(4):239–42.
15. Lam KS, Sham MM, Tam SC, Ng MM MH. Hypopituitarism after tuberculous meningitis

- in childhood. *Ann Intern Med.* 1993;118(9):701–6.
16. Berger S, Edberg S DG. Infectious disease in the sella turcica. *Rev Infect Dis.* 1986;8(5):747–55.
 17. Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D TM. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. *J Clin Neurosci.* 2010;17(9):1114–8.
 18. Schorn D. *Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. Two Cases Presenting with Pulmonary Tuberculosis.* *S Afr Med J.*, 48(27):1161–2
 19. Singh BS, Patwari AK DM. Serum sodium and osmolal changes in tuberculous meningitis. *Indian Pediatr.* 1994;31(11):1345–50.
 20. R. N. Hyponatremia in a patient with AIDS. *Infect Dis Clin Pract.* 2002;11(4):238–41.
 21. Raviglione M. Tuberculosis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Vol Pulmonolog. ; 2016:1103-1109.
 22. Floyd K, Glaziou P, Sismanidis B, Zignol M. The WHO Global Task Force on TB Impact Measurement Mandate and strategic areas of work in the post-2015 era of the SDGs and End TB Strategy : A proposal for the period 2016 – 2020 Prepared by : 2016:1-16.
 23. Pepperell C. The Evolution of Tuberculosis. *Bioscience.* 2012;62(7):625-629. doi:10.1525/bio.2012.62.7.3.
 24. Silva AC, Santos R, Luciano TM, Moreno A. Plano Local de Saúde da Amadora.2016. Consultado em 11/07/2017, disponível em http://www.cm-amadora.pt/images/artigos/saudavel/noticias/pdf/2014/plano_local_saude.pdf
 25. Perdigão Paula. Apoio aos Cursos Clínicos Moçambique - 2008. 2008:1-81. Consultado em 11/07/2017, disponível em http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mozambique_tb.pdf
 26. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013;42: 156–168. Consultado em 11/07/2017, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100499>
 27. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgign S, Kibret KT. Association between HIV and Multi-Drug Resistance Tuberculosis : A Systematic Review and Meta- Analysis. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0082235.
 28. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis -update. 2016. Consultado em 11/07/2017, disponível em WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis -update. 2016.
 29. Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration.* 1998;65: 5-15. Disponível em <http://www.karger.com/Article/PDF/29220>, Consultado dia 11/07/2017
 30. Maltez, F; Almeida, A ;Roseira M. *História de Doenças Infecciosas.*; 2014.
 31. Kasper, D., Braunwald, E., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th Ed.; 2008.

32. Orenstein E, Basu S, Shah N et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9: 153–161.
33. Wood R, Racow K, Bekker L, et al. Lipoarabinomannan in urine during tuberculosis treatment: association with host and pathogen factors and mycobacteriuria. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):47. doi:10.1186/1471-2334-12-47.
34. Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker L-G WR. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy: diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS* 2009.;23:1875-1880.
35. Shah M, Variava E, Holmes CB, Coppin A, Golub JE, McCallum J, et al. Diagnostic accuracy of urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalised patients in a high prevalence setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(2):145-51.
36. Boehme C, Molokova E, Minja F, Geis S, Loscher T, Maboko L et al: Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen-capture. *Infect Dis* 2012.:Page 10 of 11 ELISA in unprocessed urine of Tanzan.
37. WHO. *Global Tuberculosis Report*.; 2016. Consultado em 11/07/2017, disponível em http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
38. Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J*,.:26(2):339-50.
39. Delogu G, Sali M, Fadda G. The biology of mycobacterium tuberculosis infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1). doi:10.4084/mjhid.2013.070.
40. Dannenberg AM. Immune Mechanisms in the Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1989;11(Supplement 2):S369-S378. doi:10.1093/clinids/11.Supplement_2.S369.
41. Knechel NA. Tuberculosis: pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Crit Care Nurse*. 2009;29(2):34-43; quiz 44. doi:10.4037/ccn2009968.
42. Direção Geral de Saúde. *Tratamento Da Tuberculose: Linhas Orientadoras Para Programas Nacionais*.; 2004.
43. Jawahar MS. Current trends in chemotherapy of tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004:398-417.
44. Gillspie SH. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: clinical and molecular perspective. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46.2: 267-274.
45. Hauck FR, Neese BH, Panchal AS, El-Amin W. Identification and management of latent tuberculosis infection. *Am Fam Physician*. 2009;79(10):879-886. Consultado dia 11/07/2017, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496388>
46. CDC. Introduction to the Core Curriculum on Tuberculosis. 2013;Division o(6th):21-39.
47. Van Deun A, Monedero I, Rieder HL, Heldal E, Alarcón E, Macé C et al. *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis* 2013.; 2013. Disponível em https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf

48. Souza, M. B. D., Antunes, C. M. D. F. e Garcia GF (2006). Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bras Pneumol*. (32):430-437.
49. Direção Geral de Saúde. Portugal Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. *Programa Nac para a Infecção VIH/SIDA*. 2015. Consultado dia 11/07/2017, disponível em Direção Geral de Saúde. Portugal Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. *Programa Nac para a Infecção VIH/SIDA*. 2015.
50. Diniz A, Duarte R, Bettencourt J, Melo T de, Gomes M, Oliveira O. Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. *Direção Geral de Saúde*. 2015:72. doi:ISSN: 2183-0754.
51. Maher D. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015. Actions for life: Towards a world free of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(3):240-241. doi:Report No.: WHO/HTM/STB/2006.35.
52. Care A. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am Thorac Soc CDC; Counc Infect Dis Soc Am*. 2000;161:1376-95.
53. Schoch, O; Rieder, P; Tueller C et al: Diagnostic Yeld of sputum, induced sputum and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. *American Journal Respir Crit Care Med*. 2007;175:80-86.
54. Jornal Oficial da União Europeia.L159 de 18/6/2008, pg 85.
55. Bonnet M, Ramsay A, Gagnidze L GW. Reducing the number of sputum samples examined and thresholds for positivity: an opportunity to optimise smear microscopy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:953-8.
56. Vinh, D; Menzies D. Sputum induction for diagnosis of pulmonary tuberculosis: ready for prime time? 2006;130:1626.
57. Larson J, Ridzon R HM. Sputum induction versus fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1279-80.
58. World Health Organization. Diagnostics for tuberculosis: Global demand and market potential. *OMS/TDR Tuberc Diagnostics Econ Work Gr*. 2006.
59. Piersimoni C, Scarparo C. Relevance of commercial amplification methods for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5355-5365. doi:10.1128/JCM.41.12.5355.
60. Tuberculosis HS and DMA (HDM). RP on. Regional Plan for Tuberculosis Control, 2006–2015. 2015:2006-2015.
61. Organização Mundial de Saúde, Quadro de indicadores e metas para fortalecimento dos laboratórios no âmbito da Estratégia Fim da TB, 2016. Consultado em 11/07/2017, disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250307/5/9789248511479-por.pdf>
62. WHO. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Report by Secretariat. WHA65/2012/REC/3. 2013;(November 2013):1-23. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1.

63. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D CP et, Al. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *E. ur Respir J.* 2016;(ERJ-00510-02016.).
64. Curley C. New guidelines: what to do about an unexpected positive tuberculin skin test. *Cleve Clin J Med.* 2003;70.1:49-55.
65. Gordon, Stephen. MWANDUMBA H. Respiratory tuberculosis. *Clin Tuberc London*,. 2014;4th ed(Hodder and Stoughton Ltd):145-162.
66. Petruccioli E, Chiacchio T, Pepponi I, et al. First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus. *J Infect.* 2016;73(6):588-597. doi:10.1016/j.jinf.2016.09.008.
67. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. *Who.* 2009;9:218. doi:WHO/HTM/TB 2010.7.
68. Hawkins B, Higgins D, Chan S, Lowrie D, Mitchison, D et al. *HLA Typing in the Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council Study of Factors Associated with the Breakdown to Active Tuberculosis of Inactive Pulmonary Lesions.* The American review of respiratory disease 138, 1616-1621 (1988). doi:10.1164/ajrccm/138.6.1616.
69. WHO. Treatment of tuberculosis guidelines - fourth edition. 2010. Consultado em 11/07/2017, disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf
70. World Health Organization. World Health Statistics. 2007. Consultado em 11/07/2017, disponível em <http://www.who.int/whosis/whostat2007/en/>
71. Dhammika N. Epidemiology of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). *Tuberc - Curr Issues Diagnosis Manag.* 2013:478. doi:10.5772/56396.
72. Gomes C. As 15 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente. *Direção Geral de Saúde*,. 2008:4-20.